



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای عمومی

عنوان

بررسی تأثیر تجویز طولانی ژل رویال بر اختلال حافظه ناشی از
دیابت در موش صحرایی نر بالغ

استاد راهنما

جناب آقای دکتر محمد صوفی آبادی

اساتید مشاور

جناب آقای دکتر محمد حسین اسماعیلی

جناب آقای دکترهاشم حقدوست یزدی

نگارش

مصطفی صفری

آذر ۱۳۹۵



شکر شایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق را هم ساخت تا
این پایان نامه را به پایان برسانم .

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال
افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به

محضر ارزشمند پدر و مادر عزیزم به خاطر همه ی تلاشهای محبت
آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام

انجام داده اند و بامهربانی چگونه زیستن را به من آموخته
اند.

از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محمد صوفی آبادی به
عنوان استاد راهنما که همواره نگارنده را مورد لطف و محبت
خود قرار داده اند، کمال تشکر را دارم.

از استاد گرامیم دکتر محمد حسین اسماعیلی بسیار سپاسگذارم
چرا که بدون رهنمودهای ایشان انجام این کار بسیار مشکل می
نمود.

از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر هاشم حق دوست یزدی به
دلیل یاری های ارزشمند ایشان که بسیاری از سختی ها را
برایم آسانتر نمودند.

چکیده

عنوان: بررسی تأثیر تجویز طولانی ژل رویال بر اختلال حافظه ناشی از دیابت در موش صحرایی نر بالغ

زمینه و هدف: دیابت از عواملی است که احتمالاً از طریق تولید رادیکال‌های آزاد موجب اختلالات یادگیری و حافظه‌ای می‌گردد. ژل رویال، در چندین مدل تجربی سبب بهبود نواقص شناختی شده است. در این مطالعه تجویز خوراکی ژل رویال بر حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بررسی شد.

مواد و روش‌ها: حیوانات به گروه‌های کنترل (سالم)، دیابتی بدون درمان، دیابتی دریافت‌کننده گلیبن‌کلامید (۰/۶ میلی گرم / کیلوگرم) و ۳ گروه دیابتی تحت درمان با ژل رویال (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم / کیلوگرم) تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی گرم / کیلوگرم استرپتوزوتوسین به حیوانات القاء شد سه روز بعد گلوکز پلاسما با خون‌گیری از ناحیه دم اندازه‌گیری و اگر بیش از ۲۰۰ میلی گرم / دسی لیتر می‌بود، دیابت تأیید می‌شد. درمان در گروه‌ها از شروع هیپرگلیسمی به مدت ۳۰ روز با روش گاواژ ادامه یافت. یادگیری احترازی غیر فعال، در پایان درمان انجام شد و ۲۴، ۴۸ ساعت و ۱ و ۲ هفته بعد از آن، تست حافظه احترازی غیر فعال، صورت گرفت. وزن حیوانات نیز در قبل از شروع و (و گلوکز) انتهای تیمار اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: دیابت سبب اختلال در فرایند حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال در حیوانات گردید. درمان با ژل رویال،

سبب بهبود یادگیری و حافظه در موش‌های کنترل گردید و نواقص یادگیری و حافظه‌ای را در موش‌های دیابتی اصلاح کرد. در حیوانات دیابتی تحت درمان، کاهش وزن و هیپرگلیسمی نسبت به موش‌های دیابتی درمان نشده کمتر بود.

نتیجه‌گیری: ژل رویال دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد رادیکال‌های آزاد بوده و تجویز آن طی دوره ۳۰ روز از آغاز دیابت سبب حفاظت از اختلالات شناختی مرتبط با آن می‌شود. با انجام کارآزمایی‌های بالینی شاید بتوان از آن به‌عنوان یک مکمل همراه در بهبود اختلالات شناختی ناشی از دیابت استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، ژل رویال، یادگیری، حافظه، موش صحرایی،

فصل اول: مقدمه و بیان مساله	۲
۱ مقدمه	۳
۱-۲ بیان مساله و اهمیت پژوهش	۳
۱-۳ دیابت	۴
۱-۳-۱ انواع دیابت	۶
۱-۳-۲ عوارض حاد	۱۶
۱-۳-۳ عوارض مزمن	۱۸
۱-۳-۴ یادگیری و حافظه	۲۶
فصل دوم: بررسی متون	۲۸
۱ مقدمه	۲۹
۲-۳-۱ مطالعات انجام شده در ایران	۳۴
۲-۳-۲ مطالعات انجام شده در جهان	۳۵
فصل سوم: مواد و روش کار	۳۷
۳-۱ مواد و حیوانات	۳۸
۳-۲ گروه های آزمایش	۳۹
۳-۳ القای دیابت	۴۰
۳-۴ بررسی حافظه اجتنابی غیر فعال	۴۰
فصل چهارم: یافته ها	۴۳
۴-۱ نمودار میانگین زمان تاخیر	۴۴
۴-۳ نمودار stl	۴۶
۴-۴ نمودار ttdc	۴۸
۴-۵ جدول مقایسه وزن و سطح گلوکز سرم	۵۰
فصل پنجم: بحث، نتیجه گیری و ارائه پیشنهادات	۵۲
منابع:	۶۱

فصل اول

مقدمه و

بیان مساله

۱-۱ مقدمه و بیان مسئله:

بیماری دیابت اختلالی است متابولیکی که به وسیله افزایش قند خون مشخص و به دنبال نقص در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هر دو ایجاد می گردد و در دراز مدت با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه است (۱).

دیابت القا شده توسط استرپتوزوتوسین (STZ) ، منجر به آسیب سلول های β پانکراس می شود و در نتیجه کاهش انسولین و افزایش قند خون را به دنبال دارد (۲). نوروپاتی دیابتیک دردناک همواره عارضه چالش برانگیزی در دیابت قندی است و درد ناشی از نوروپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می شود و در مراقبت از بیمار، درمان نوروپاتی دردناک ضروری است (۳). از سوی دیگر دیابت با عوارض عصبی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی همراه است (۳) حافظه به عنوان یکی از فعالیت های شناختی بنیادی ارزیابی می گردد (۴). اختلال در یادگیری و حافظه نیز به عنوان یک عارضه دیابت شناخته شده است و در نمونه های حیوانی دیابت، مانند موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، اختلالات حافظه فضایی نیز گزارش شده اند (۳). در تحقیقات گذشته آنتی اکسیدان های بسیاری یافت شده اند که در بهبود عملکرد شناختی در موش های صحرایی مسن و نیز برای جلوگیری از کاهش حافظه و یادگیری متعاقب آلزایمر مؤثر بوده اند (۵). ابتلا به دیابت تیپ ۲ و همچنین پیشرفت آن با مشکلات در شیوه زندگی ارتباط زیادی دارد، مطالعات بسیاری نقش بیماری دیابت و اختلالات عصبی را نشان داده اند (۶-۱۳).

شود (۱۵). بر اساس این یافته ها، ما در این مطالعه سعی کرده ایم که با روش رفتاری، ارتباط بین بیماری دیابت و اختلالات یادگیری و حافظه جلوگیری از بروز آن با تجویز روزانه ژل رویال به عنوان ترکیب حاوی آنتی اکسیدان های طبیعی و میزان کنترل قند خون را در موشهای صحرایی نر بررسی نماییم.

ابتدا لازم است که هر دو موضوع بیماری دیابت و ژل رویال را جداگانه بررسی نماییم.

دیابت :

دیابت یا بیماری قند اختلال متابولیک (سوخت و ساز) در بدن است. در این بیماری توانایی تولید انسولین در بدن از بین می رود و یا بدن در برابر انسولین مقاوم شده و بنابراین انسولین تولیدی نمی تواند عملکرد طبیعی خود را انجام دهد. نقش اصلی انسولین پایین آوردن قند خون توسط مکانیزم های مختلفی است. دیابت دو نوع اصلی دارد. در دیابت نوع یک، تخریب سلول های بتا در پانکراس منجر به نقص تولید انسولین می شود و در نوع دو، مقاومت پیشرونده بدن به انسولین وجود دارد که در نهایت ممکن است به تخریب سلول های بتای پانکراس و نقص کامل تولید انسولین منجر شود. در دیابت نوع دو مشخص است که عوامل ژنتیکی، چاقی و کم تحرکی نقش مهمی در ابتلای فرد دارند (۱۶).

در دیابت سرعت و توانایی بدن در استفاده و سوخت و ساز کامل گلوکز کاهش می یابد. از این رو میزان قند خون افزایش یافته که به آن ها هایپرگلیسمی می گویند. وقتی این افزایش قند در دراز مدت در بدن وجود داشته باشند عوارض

میکروواسکولار دیابت یا تخریب رگ های بسیار ریز در بدن ایجاد می شوند که می توانند اعضای مختلف بدن همچون کلیه، چشم و اعصاب را درگیر کنند. دیابت با افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی ارتباط مستقیمی دارد. لذا غربالگری و تشخیص زودرس این بیماری در افراد با ریسک بالا می تواند در پیشگیری از این عوارض موثر باشد، تشخیص و همچنین غربالگری دیابت با انجام آزمایش قند خون میسر است (۱۶).

خودپایشی قند خون :

یکی از وظایف بسیار مهم بیمار در کنترل بیماری دیابت، کنترل قند خون توسط خود بیمار با استفاده از دستگاه گلوکومتر است. این روش به افراد دیابتی خصوصا بیمارانی که انسولین تزریق می کنند و یا بیمارانی که قند خون کنترل شده ای ندارند، کمک می کند که نظارت دقیق تری بر وضعیت خویش اعمال کنند و مسئولیت بیشتری برای اداره امور خود بر عهده گیرند. کنترل قند خون مزایای فراوانی دارد. برای مثال کنترل قند خون قبل و ۲ ساعت بعد از صرف غذا به بیمار کمک می کند تا میزان تاثیر مصرف غذا بر قند خون را دریابد. پی بردن به این مسئله، بیمار در انتخاب وعده غذایی مناسب یاری می دهد. همچنین می توان با کنترل منظم قند خون در زمان فعالیت یا در زمان بیماری، میزان انسولین دریافتی را تنظیم کرد و بالاخره این که کنترل منظم قند خون، حس اعتماد به نفس را در بیمار افزایش می دهد که توانسته از خود به خوبی مراقبت کند (۱۶).

دسته بندی و آسیب شناسی دیابت :

بیماری دیابت انواع مختلفی دارد که معمولا در هنگام تشخیص متمایز می شوند . بنابراین تعیین نوع دیابت وابسته به شرایطی است که بیماری خود را در هنگام نشان، بروز می دهد. در خیلی از بیماران به راحتی در یکی از دسته های مشخص دیابت جای نمی گیرند، مثلا فردی که دچار دیابت بارداری شده ممکن است بعد از پایان بارداری کماکان دچار دیابت باقی بماند و لذا نوع دیابتش به نوع ۲ تغییر داده می شد. بنابراین برای پزشک و بیمار برچسب زدن نوع دیابت نسبت به درک علت و سبب این بیماری و درمان موثر آن اهمیت بسیار کمتری دارد (۱۶و۱۷) .

تقسیم بندی جدید دیابت توسط انجمن دیابت آمریکا به انواع: دیابت نوع یک، نوع دو، سایر انواع و دیابت حاملگی در ۱۹۹۷ شد. این تقسیم بندی با وجودی که هنوز مشکلاتی دارد ولی مورد استفاده است (۱۶) .

انواع دیابت:

دیابت نوع یک:

دیابت ناشی از واکنش ایمنی، (۲۳) یک اختلال ناهمگون ناشی از جهش های (اتوزومال مغلوب و وابسته به ایکس مغلوب) شناخته شده و همچنین توارث چند ژنی / کم ژنی است (۱۸) .

این نوع در برگیرنده ۱۰- ۵ درصد از انواع دیابت است. قبلا واژه دیابت وابسته به انسولین و یا دیابت نوجوانی برای این نوع رایج بود. در این نوع از دیابت تخریب سلولی سلول های بتا در پانکراس اتفاق می افتد. علت اصلی از دست رفتن سلول های بتا ، تخریب سلولی ناشی از واکنش ایمنی سلولی

است . در پی این تخریب مارکرهایی در خون رها می شوند که شامل آنتی بادی علیه انسولین، اتوآنتی بادی ها گاه (GAD) (۶۵)، اتوآنتی بادی تیروزین فسفاتاز $\beta 2$ -IA و 2-IA است. این مارکرها ممکن است در ۹۰-۸۵٪ از مبتلایان دیده شود. ارتباطی میان HLA خاص و این نوع از دیابت هم مشاهده شده است. این نوع دیابت در افراد دارای DQB و HLA-DQA و همچنین افراد دارای ژن DRB بیشتر مشاهده می شود (۱۶).

شیوع این نوع از دیابت در افرادی که بیماری های خود ایمن همچون بیماری گریوز، تیروئیدیت هاشیموتو، و بیماری آدیسون دارند بیشتر است (۲۴).

در پی تخریب سلول های بتا توسط لنفوسیت ها ترشح انسولین کاهش می یابد تا جایی که انسولین موجود نمی تواند خون را تنظیم کند . معمولاً بعد از از دست رفتن ۸۰ تا ۹۰ درصد از سلول های بتا است که هایپر گلیسمی اتفاق می افتد و دیابت ممکن است تشخیص داده شود. در این مرحله است که بیمار نیازمند از انسولین خارج می شود تا از بروز کتوز جلوگیری شود و هایپر گلیسمی و همچنین متابولیسم چربی و پروتئین کنترل شود (۱۶).

در حال حاضر فاکتور اصلی ایجاد کننده دیابت نوع یک واکنش خود ایمنی شناخته شده است. شواهد قوی نیز وجود دارند که عفونت ویروسی سلول های بتای پانکراس را به عنوان اتیولوژی این واکنش ایمنی مطرح کرده است . به این ترتیب که ویروس باعث ایجاد آنتی بادی هایی علیه پروتئین ویروس می شود که شعله ور کننده یک واکنش خود ایمن علیه سلول های بتای مشابه است (۱۹).

دیابت ناشی از ایمنی معمولا در کودک و نوجوانی اتفاق می افتد اما ممکن است در هر سنی مشاهده شود (۱۶).

دیابت ایدیوپاتیک :

در مواردی از دیابت نوع یک علت مشخصی برای بروز آن یافت نشده و در این گروه طبقه بندی می شوند. بعضی از این بیماران دچار کمبود انسولین دائمی و مستعد کنوا سیدوز هستند ولی هیچ شواهدی از واکنش های خود ایمن در آن ها مشاهده نمی شود. تعداد کمی از بیماران دیابت نوع یک ایدیوپاتیک هستند و این وضعیت شیوع بیشتر در نژاد آفریقایی و آسیایی دارد. این نوع بیشتر ارثی است و وابسته به اچ ال ای نیست. نیاز به انسولین خارجی در این بیماران پایدار نیست و می تواند گذرا باشد (۱۶ و ۱۷).

دیابت نوع دو:

در دیابت نوع دو که ۹۵-۹۰٪ از بیماران دیابتی را شامل می شود. بدن نسبت به عملکرد انسولین دچار مقاومت می شود. این بیماران حداقل در ابتدای بیماری نقص انسولین نسبی (و نه مطلق) دارند. به این معنی که بدن فرد مبتلا انسولین تولید می کند و حتی ممکن است غلظت انسولین در خون از مقدار معمول آن نیز بیشتر باشد اما گیرنده های باخته ای فرد نسبت به انسولین مقاوم شده و در حقیقت نمی گذارند انسولین وارد سلول ها شده و اعمال طبیعی خود را انجام دهد. این بیماران برای زنده ماندن نیاز به درمان دائم با انسولین خارجی ندارند. علل متعددی برای این وضعیت وجود دارد، مکانیزم های جزئی بروز این وضعیت شناخته نشده است ولی

مشخص است که تخریب اتوایمیون نقشی در بروز این بیماری ندارد (۱۹).

دیابت نوع دوم در افراد چاق بیشتر دیده می شود و چاقی خود درجاتی از مقاومت به انسولین ایجاد می کند. درصد شیوع این بیماری در زنان بیشتر از مردان است. در این نوع از دیابت کتواسیدوز به ندرت خود به خود ایجاد می شود. بلکه در پی یک استرس همچون بروز یک بیماری یا عفونت ایجاد می شود.

این نوع از دیابت معمولاً سال ها تشخیص داده نشده باقی می ماند چرا که هایپر گلیسمی (افزایش قند خون) به تدریج ایجاد می شود و در اوایل در حدی نیست که علائم کلاسیک دیابت را نشان دهد ، با این حال این بیماران در معرض عوارض میکروواسکولار و میکروواسکولار دیابت هستند. مقاومت به انسولین ممکن است با کاهش وزن و درمان دارویی کمتر شود ولی به ندرت به حد طبیعی باز می گردد (۱۶).

با اینکه اخیراً افزایش شیوع این نوع در کودکان و نوجوانان و سنین پایین دیده شده (۲۰) ولی در بیشتر موارد ریسک بروز این نوع با افزایش سن ، چاقی و نبود و یا کمبود فعالیت بدنی بیشتر شده و بیشتر در زنان با سابقه قبلی دیابت بارداری و افراد دارای فشار خون بالا یا اختلال چربی خون دیده می شود.

نوع دو زمینه ژنتیکی قوی تری نسبت به نوع یک دارد ، با این حال ژنتیک دیابت نوع دو پیچیده است و هنوز به خوبی تعریف نشده است (۱۶).

دیابت بارداری :

هر نوع افزایش گلوکز خون در طی بارداری که به حد بالا ۱۰-۵ % جمعیت برسد، دیابت بارداری خوانده می شود (۲۱).

مشخص شده است که بارداری خود می تواند یکی از عوامل ایجاد کننده دیابت باشد این اثر با افزایش مقاومت بدن به انسولین و افزایش انسولین برای جبران این مشکل ایجاد می شود. حاملگی می تواند حتی نواقص خفیف ترشح انسولین را آشکار کند. این منجر به ایجاد عدم تحمل به گلوکز و دیابت بارداری می شود (۲۱).

از طرفی بعضی از افراد که از قبل دچار اختلال خفیف قند خون هستند با آزمایش های غربالگری در طی بارداری تحت این گروه طبقه بندی می شوند (۲۱).

دیابت بارداری ۳-۸ % از بارداری ها را درگیر می کند و همچنین یکی از عوامل خطر برای نتایج ب بارداری است. همچنین این وضعیت مستقلا می تواند باعث ایجاد دیابت نوع ۲ شود.

تحقیقات نشان داده اند که ۵۰ % از این زنان طی ۲۰-۳۰ سال بعد دچار دیابت خواهند شد (۲۲).

در سال های اخیر افزایش میزان ابتلا به دیابت بارداری مشاهده شده است. فاکتورهای ایجاد کننده متعددی برای این افزایش مطرح شده اند. شامل شیوع بالای چاقی در جوانان، بهبود بقای کودکان مونثی که وزن تولدشان در دو انتهای طیف وزن طبیعی تولد است. در بزرگسالی این کودکان دچار اختلال در عملکرد انسولین و یا توانایی ترشح انسولین هستند که می تواند آن ها را مستعد ابتلا به دیابت بارداری کند (۲۱).

دیابت بارداری می تواند منجر به وارض جدی و گسترده برای مادر و نوزاد شود این عوارض را می توان با تشخیص و درمان مناسب کاهش داد، زنان دارای ریسک بالای ابتلا با آزمون ۷۵ گرمی تحمل گلوکز در اولین ویزیت بعد از بارداری آزمایش می شوند و آزمایش مجددی نیز در ۲۴ تا ۲۸ هفتگی بارداری انجام می شود. درمان دیابت بارداری در ابتدا بارژیم غذایی و فعالیت بدنی است و در صورت عدم پاسخ برای کنترل قند از درمان با انسولین استفاده می شود. این زنان پس از اتمام بارداری هم به طور منظم مورد آزمایش قرار می گیرند (۲۳).

انواع دیگر دیابت :

نواقص ژنتیکی سلول های بتا :

انواع تک ژنی دیابت گروه ناهمگونی (هتروژن) از دیابتی ها را تشکیل می دهند که توسط یک جهش ژنتیکی ایجاد می شوند و یا اختلال ترشح انسولین مشخص می شوند. تخمین زده می شود که ۵٪ از تمام انواع دیابت ناشی از این جهش ها است. با این حال تشخیص دقیق اهمیت زیادی در درمان پروگنوز و ریسک در افراد خانواده دارد (۲۴).

شایع ترین نوع معمولاً با بروز افزایش قند در سنین پایین (زیر ۲۵ سال) مشخص می شود که دیابت بارز شده در بلوغ جوانان (MODY) نامیده می شوند. توارث این نوع اتوزومال مغلوب است. اختلالات در شش محل ژنی تاکنون برای این بیماری شناخته شده که شایع ترین آن ۵۰٪-۷۰٪ موارد (۲۴) روی کروموزوم ۱۲ در فاکتور رونویسی هپاتیک ، معروف به جهش a1-HNF است (۱۶).

شکل دوم مربوط به جهش ژن گلوکوکیناز روی کروموزوم PV است که منجر به تولید مولکول معیوب گلوکوکیناز که عامل تبدیل گلوکز به گلوکز-۶-فسفات و تحریک ترشح انسولین است می شود . به علت این جهش مقادیر بالاتری از گلوکز لازم است تا منجر به ترشح انسولین حد طبیعی شود. فرم نادرتر جهش در سایر فاکتورهای رونویسی ژنی است شامل 1Neurod و 1-IPF، β_1 -HNF، a4- HNF است (۱۶). آزمایش های ژنتیکی برای این نوع معمولاً در مواردی که سن بروز دیابت پایین است و علائم غیر معمول بسته به دیابت نوع یک و دو مشاهده می شود و یا سابقه خانوادگی قوی از این نوع وجود دارد ، توصیه می شود. جهش های نقطه ای روی دی ان ای میتوکندری ها که به طور انحصاری از مادر به ارث می رسد (۲۴) .

این اختلال MIDDM نامیده می شود و با بروز دیابت و ناشنوایی مرتبط است. شایع ترین فرم جهش موقعیت ۳۲۴۳ در tRNA ژن لوسین است . ضایعه مشابهی در سندرم ملاس (MELAS) دیده می شود، با این حال دیابت بخشی از این سندرم نیست (۱۶) .

اختلالات ژنتیکی که منجر به ناتوانی تبدیل پروانسولین به انسولین می شوند، هم در خانواده های کمی مشاهده شده اند یک صفت به صورت اتوزومال غالب به ارث می رسد. اختلال قند به وجود آمده در این حالت خفیف است (۱۶) .

دیابت شیرین نوزادی گروه ناهمگون دیگری از دیابتی ها را تشکیل می دهد که تا ۶ ماهگی بروز پیدا می کند و یکی از هر ۲۰۰ هزار تولد زنده را درگیر می کند. این اختلال با جهش های متعدد که فرایند ارگانوژنز پانکراس، ایجاد سلول های

بتا و ساخت انسولین را مختل می کنند ایجاد می شود. این نوزادان برای سن بارداری کوچک هستند و چربی زیر پوستی تحلیل یافته دارند (۲۴).

اختلال ژنتیکی عملکرد انسولین:

اختلالات ژنتیکی عملکرد انسولین شامل موارد نامعلومی از دیابت هستند. اختلال متابولیک ناشی از این جهش ها می تواند از هایپرانسولینوما و هایپر گلیسمی خفیف تا دیابت شدید را شامل شود.

بعضی از افراد دچار این نواقص ممکن است آکائوز نیگرنس داشته باشند. زنان ممکن است صفات بدنی مردانه را نشان دهند و تخمدان های بزرگ شده کیستی داشته باشند. در گذشته این سندرم یک نوع مقاومت به انسولین شمرده می شد. لپرچانیسم و رابسون مندلهاال دو سندرم در کودکان هستند که جهش های در گیرنده های انسولین و در نتیجه مقاومت شدید به انسولین دارند (۱۶ و ۱۷).

بیماری های پانکراس برون ریز:

دیابت یکی از عوارض دیررس پانکراتیت مزمن است. تفاوتی که در این نوع دیابت وجود دارد. تخریب کل غده درون ریز پانکراس است و لذا ترشح گلوکاگون هم کاهش می یابد، در نتیجه در این بیماران دیابتی احتمال بروز هایپر گلیسمی (افت قند خون) در پی درمان بیشتر می شود (۲۵).

غیر از پانکراتیت دیابت می تواند عارضه هر نوع صدمه وارد شده به پانکراس شامل: عفونت ها، جراحی برداشتن پانکراس و سرطان پانکراس نیز باشد (۱۶).

اختلالات غدد درون ریز:

چندین هورمون با عملکرد انسولین می توانند مقابل کنند که ترشح بیش از حد هر یک از آن ها می تواند منجر به دیابت شود. معمولا این وضعیت در افرادی دیده می شود که از قبل ه علت نواقص ترشح انسولین مستعد دیابت باشند (۱۶).

افزایش هورمون رشد و کورتیزول از اختلالات شایع هورمونی منجر به دیابت هستند که افزایش عوارض و مرگ و میر قلبی و عروقی در این بیماری ها را به دیابت ناشی این اختلالات هومورنی نسبت داده اند. تخمین زده شده که در ۱۶-۵۶ % از بیماران آگرومگالی دیابت وجود دارد و در کوشینگ شیوع دیابت به ۲۰-۵۰ % می رسد (۱۶).

دیابت در اثر داروها یا مواد شیمیایی:

تخریب برگشت ناپذیر سلول های بتا در مواردی نادری در پی مصرف واکور (نوعی سم ضد موش) و یا پنتامیدین وریدی ممکن است اتفاق بیفتد. برخی داروها هم می توانند عملکرد انسولین را مختل کنند. به عنوان مثال نیکوتینیک اسید و گلوکوکورتیکوئیدها از این دسته هستند. بیماران که اینترفرون-آلفا می گیرند هم در مواردی دچار انتی بادی های ضد جزایر پانکراس و یا نقص شدید انسولین شده اند (۱۶).

برخی از داروهای پرکاربرد نسبتا بی خطر هم با افزایش ریسک بروز دیابت ارتباط دارند ، شامل داروهای ضد فشار خون تیاریدی ، استاتین ها و بتابلاکرها. در مورد استاتین ها مطالعات نشان می دهد که این افزایش ریسک بسیار اندک است و در حال حاضر این افزایش ریسک توجیه کننده قطع یا کاهش مصرف استاتین ها نیست (۲۶ و ۲۷).

انواع نادر:

عفونت ها: برخی عفونت ها همچون عفونت های سرخک و سایتومکالو ویروس مادر زادی (۲۰).

انواع ناشی از ایمنی نادر:

سندرم استیفمن، آنتی بادی های ضد گیرنده انسولین .

سایر سندرم های ژنتیکی که با افزایش ریسک دیابت همراه هستند: سندرم داون، سندرم کلاین فلتر، سندرم ترنر، سندرم ولفرام، آناکسی فردریک، بیماری هانتینگتون، سندرم لاورنس - مون - بیدل، ... (۲۰)

علائم و نشانه های دیابت:

در مراحل ابتدایی ممکن است دیابت بدون علامت باشد. بسیاری از بیماران به طور اتفاقی در یک آزمایش یا در حین غربالگری شناسایی می شوند. یا بالاتر رفتن قند خون علائم دیابت آشکارتر می شوند. پر ادراری، پر خوری، کاهش وزن با وجود اشتهای زیاد، خستگی و تاری دید از علائم اولیه شایع دیابت است. بسیاری از بیماران در هنگام تشخیص بیماری چندین سال دیابت داشته اند و حتی دچار عوارض دیابت شده اند. در کودکان دچار دیابت نوع یک علائم معمولاً ناگهانی بارز می شوند، این افراد معمولاً قبلاً سالم بوده و چاق نبوده اند. در بزرگسالان این علائم معمولاً تدریجی تر بارز می شوند. عارضه کتواسیدوز میتواند به عنوان علامت شروع کننده بیماری هم در دیابت نوع یک بارز شود (۲۸).

در دیابت نوع دو معمولاً فرد تا سال ها بدون علامت است. علائم معمولاً خفیف هستند و به طور تدریجی بدتر می شوند. در نهایت

فرد دچار خستگی مفرط و تاری دید شده و ممکن است دچار دهیدراتاسیون شود. در این بیماران عارضه کتواسیدوز به علت تولید انسولین اندک کمتر دیده می شود. با این حال قند خون می تواند به مقادیر بسیار بالایی افزایش یابد و فرد دچار عارضه شوک هایپراسمولار شود (۲۹).

عوارض حاد:

کتو اسیدوز دیابتی:

این عارضه با سه مشخصه بیوشیمیایی کتوز، اسیدوز و هایپر گلیسمی متمایز می شود. کتو اسیدوز دیابتی می تواند به عنوان علامت اولیه در دیابت نوع یک بارز شود ولی معمولاً در بیماران تشخیص داده شده، دیابت در موقعیت هایی که میزان انسولین خون کمتر از نیاز بدن است ایجاد می شود، همچون فراموش کردن دوز انسولین و با افزایش ناکافی دوز انسولین در وضعیت های استرس همچون بیماری و جراحی (۲۹).

کتواسیدوز دیابتی با علایم تنفس کاسمال، نفس با بوی کتون، تهوع، استفراغ، دهیدراتاسیون، درد شکم و کاهش سطح هوشیاری خود را نشان می دهد. درمان این وضعیت درمان تخصصی است که معمولاً نیاز به بستری اورژانس در بخش مراقبت های ویژه دارد. رکن اصلی درمان دهیدراتاسیون و کنترل قند و اسیدوز است (۳۰).

سندروم هایپراسمولار هیپرگلیسمیک که قبلاً شوک یا کوما ی هایپراوسمولار نامیده می شد؛ مشخصه اصلی عارضه هایپر اوسمولاریتی، خون است. این وضعیت شباهت هایی با کتواسیدوز دیابتی دارد با این تفاوت وجود انسولین مانع از ایجاد کتون ها و اسیدوز شدید می شود. در این وضعیت هایپر گلیسمی

می تواند شدید و گاه بالای ۱۰۰۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد (۳۱). این وضعیت معمولا در بیماران دیابت نوع دو دیده می شود. معمولا با وجود مقادیر بالای قند و نبود کتوز قابل توجه در حضور سایر علائم بالینی تشخیص داده می شود (۳۲).

در این بیماران دهیدراتاسیون شدیدتر است و متناسب با افزایش اوسمولاریته پلاسما سطح هوشیاری کاهش پیدا می کند. در این عارضه علائم عصبی شامل: تشنج و وضعیتی شبیه سکتة مغزی مشاهده می شود که با تصحیح اوسمولاریتی بهبود می یابد. درمان این وضعیت مرگبار باید تهاجمی باشد و شامل تجویز مایعات و انسولین است (۳۰).

هیپو گلیسمی با افت گلوکز خون است. قند به مقادیر کمتر از مقادیر طبیعی (۳/۳ میلی مول در لیتر) که در واقع عارضه ناشی از داروهای کاهش دهنده قند خون است. این عارضه می تواند در پی افزایش مصرف گلوکز در موقعیت هایی همچون ورزش زیاده از حد، کمبود دریافت غذایی و یا مصرف مشروبات الکلی ایجاد شود. این وضعیت می تواند شدید باشد و به کما یا تشنج منجر شود. وجود احتمال بروز این عارضه پایین آوردن انتظارات درمانی برای کنترل گلوکز خون را الزامی می کند. همچنین بروز آن باعث ایجاد ترس در بیمار نسبت به تکرار عارضه و بی توجهی به کنترل قند می شود. لذا در درمان دیابت توجه جدی می شود که از این عارضه پیشگیری شود. در صورت بروز، درمان بسته به شدت علائم می تواند با مصرف خوراکی یا تزریق قند و انجام اقدامات تشخیصی و تعیین قند خون صورت گیرد (۳۲).

عوارض مزمن:

عوارض مزمن دیابت بطور عمده به دو دسته تقسیم می شود:

عوارض میکروواسکولار :

شامل رتیتوپاتی (نابینایی)، نفروپاتی (آسیب های گلومرول و دفع آلبومین) و نوروپاتی (کاهش یا از دست دادن حس درد) است.

نفروپاتی دیابتی و بیماری های کلیه:

بیماری های کلیه از یافته های شایع در دیابتی ها است. حدود نیمی از بیماران دیابتی در طول عمر خود علائم صدمه کلیوی را نشان می دهند. بیماری کلیه عارضه جدی است که می تواند منجر با کاهش طول و کیفیت عمر شود. نفروپاتی دیابتی شایع ترین عارضه کلیوی دیابت است. نفروپاتی دیابتی به افزایش پیشرونده دفع پروتئین از ادرار (پروتئینوری) گفته می شود که در بیماران مزمن دیابتی دیده شده است و منجر به کاهش عملکرد کلیه و در نهایت نارسایی کلیه می شود. عوامل خطر نفروپاتی دیابتی عبارت است از:

طول مدت ابتلا به دیابت، کنترل قند ضعیف، فشار خون بالا، جنسیت، چاقی و مصرف سیگار. نفروپاتی مزمنی دارد که برای غربالگری، تشخیص و تعیین پروکتوز بیماری کاربرد دارد. در ابتدا بیماران دیابتی دفع طبیعی آلبومین دارند. در مراحل اولیه بروز نفروپاتی دفع پروتئین آلبومین در مقادیر اندک (میکرو آلبومینوری) از ادرار ایجاد می شود. میزان دفع به تدریج افزایش می یابد تا در طی پیشرفت نفروپاتی به دفع واضح پروتئین از ادرار منجر می شود. عبور هر یک از این مراحل حدود ۵ سال به طول می انجامد. در اواخر این روند

سرعت افت عملکرد کلیه افزایش می یابد و لذا نارسایی کلیه در مراحل آخر بیماری آشکار می شود (۳۳).

علاوه بر نفروپاتی دیابتی، این بیماران ممکن است سایر بیماری های کلیه همچون نفروپاتی ناشی از فشار خون و نفروپاتی ایسکمیک را دچار شوند. این بیماری ها به طور مستقل یا همزمان با نفروپاتی دیابتی اتفاق می افتد.

بعضی مطالعات مطرح کرده اند که در نیمی از بیماران دیابتی دچار نارسایی کلیوی آلبومینوری وجود ندارد. این مسئله اهمیت توجه به سایر ارزیابی های عملکرد کلیه علاوه بر آلبومین ادرار را مطرح می کند (۳۳).

رتیتوپاتی دیابتی :

دیابت می تواند باعث نابینایی شود، رتیتوپاتی دیابتی شایع ترین علت موارد جدید نابینایی در افراد مسن رتیتوپاتی دیابتی است. کاهش بینایی همچنین با عوارض دیگری شامل: افتادن، شکستگی استخوان ران و افزایش چهار برابر مرگ و میر همراه است. به طور کلی رتیتوپاتی دیابتی به سه شکل دیده می شود.

- ۱- ادم ماکولا (نشت عروقی منتشر و یا موضعی در ماکولا .
- ۲- تجمع پیشرونده عروقی (میکرو آنوریسم، خون ریزی های داخل شبکیه، خمیدگی عروقی، مالفورماسیون های عروقی) رتیتوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو).
- ۳- انسداد شریانی شبکیه در مراحل آخر (۳۴).

نوروپاتی دیابتی:

بیماران دیابتی ممکن است دچار طیف گسترده ای از اختلالات چند گانه اعصاب شوند که انواع اعصاب مختلف حسی و حرکتی را می تواند درگیر کند. این عارضه معمولاً طی ۱۰ سال از بروز بیماری در ۴۰ تا ۵۰٪ از دیابتی ها مشاهده می شود.

افراد مبتلا شده به دیابت نوع یک تا ۵ سال پس از بروز بیماری ممکن است دچار نوروپاتی نشوند اما در دیابت نوع دو ممکن است این عوارض از همان ابتدا وجود داشته باشد.

فاکتورهای خطری که ریسک بروز نوروپاتی را در دیابتی ها افزایش می دهند عبارت است از:

افزایش میزان قند خون، افزایش تری گلیسرید خون، شاخص توده بدنی بالا، مصرف سیگار، فشار خون بالا. زخم های دیابتی تا حدود زیادی وابسته به نقص حسی ناشی از نوروپاتی دیابتی است که خود عارضه جدی است و می تواند منجر به قطع عضو شود. از مشکلات دیگر در نوروپاتی دیابتی دردهای نوروپاتیک است که ناشی از اختلال در اعصاب سمپاتیک است و می تواند مشکلات بسیاری برای بیمار و درمانگر ایجاد کند. تشخیص زودرس نوروپاتی اهمیت زیادی در پیشگیری از عارضه های آن دارد (۳۵).

عوارض ماکروواسکولار:

بیماران دیابتی از افزایش قابل توجه ریسک ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی آترواسکلروزی رنج می برند. این شامل: سکته مغزی، بیماری عروق کرونر و بیماری های عروق محیطی است. ریسک این بیماری ها در هر دو نوع اصلی دیابت و حتی در سنین پایین افزایش یافته است. مشخص شده است که

در افراد دیابتی جوان ریسک بروز سکته زودرس بیشتر از افراد سالم است (۳۶).

بیماری عروق کرونری:

علت اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی بیماری های قلبی است. ۶۵ تا ۸۰٪ از دیابتی ها در اثر بیماری های قلبی می میرند. بیماران دیابتی در ریسک بالاتری از بیماری های قلبی هستند و این مشکلات در سنین پایین تری ایجاد می شود. بیماران دیابتی همچنین ریسک بالاتر ابتلا به ایسکمی قلبی ساکت دارند و یک سوم سکته های قلبی در این بیماران بدون علائم شناخته شده سکته اتفاق می افتد (۳۷).

سکته مغزی:

دیابت یکی از ریسک فاکتورهای قابل تغییر مهم در اولین سکته ایسکمی مغزی است. دیابت ریسک سکته مغزی را در مردان ۲-۳ برابر و در زنان ۲-۵ برابر افزایش می دهد. دیابت همچنین ریسک بروز مجدد سکته مغزی را دو برابر افزایش می دهد. عوارض سکته مغزی در دیابتی ها بدتر از سایر افراد است که این شامل هزینه های بیمارستانی، معلولیت ها و نواقص عصبی باقی مانده و مرگ و میر در بلند مدت می شود (۳۸).

ریسک فاکتورها و غربالگری:

دیابت نوع یک:

ریسک بروز دیابت یک را می توان با بررسی سابقه خانوادگی این بیماری و توجه به سن بروز و جنسیت اعضا درگیر خانواده تخمین زد. همچنین راه های دیگری هم برای پیش

بینی بروز دیابت نوع یک ارائه شده است ولی از آنجا که هنوز راهی برای پیشگیری یا متوقف کردن روند بیماری وجود ندارد. استراتژی های مختلفی که برای تشخیص زودرس دیابت نوع یک وجود دارد ارزش زیادی ندارند (۳۹).

دیابت نوع دو :

دیابت نوع دو تشخیص داده نشده ، یکی از مشکلات رایج در سیستم های درمانی است . استفاده از آزمایش های ساده قند می تواند این افراد را که در معرض دچار شدن به عوارض قابل پیشگیری دیابت هستند تشخیص دهد. آزمون غربالگری مورد استفاده برای تشخیص دیابت آزمون قند ناشتای خون و هموگلوبین A1C است. در صورتی که میزان قند ناشتا و یا A1C در حد نزدیک به دیابت باشد . انجام آزمایش تحمل قند ۷۵ گرمی نیز توصیه می شود . افرادی که در پی این آزمایش ها قند بالایی داشته باشند ولی هنوز به میزان تشخیص دیابت نرسیده باشند به عنوان اختلال تحمل گلوکز طبقه بندی می شوند. مشخص شده که این افراد هم در معرض عوارض ماکروووسکولار دیابت به خصوص در زمینه سندرم متابولیک قرار دارند (۳۹).

ریسک فاکتورهای دیابت نوع دو:

- سن بالای ۴۰ سال
- فامیل درجه اول مبتلا به دیابت نوع ۲
- سابقه اختلالات قند پیش دیابتی (اختلال تحمل گلوکز، گلوکز ناشتای مختل)
- سابقه دیابت بارداری

- سابقه به دنیا آوردن نوزاد ماکروزوم (وزن بالاتر از حد طبیعی)
- وجود عوارض انتهایی دیابت روی اعضای بدن
- وجود فاکتورهای خطر بیماری های قبلی عروقی (همچون چربی خون بالا ، فشار خون بالا ، چاقی)
- وجود بیماری های مربوط به دیابت (سندرم تخمدان پلی کیستیک، آکانتوز نیگریکانز، عفونت اچ آی وی ، برخی اختلالات روان پزشکی همچون شیزوفرنی ، افسردگی و اختلال دو قطبی).
- مصرف داروهای مربوط به دیابت: کورتیکواستروئیدها ، آنتی سایکوتیک های آتیپیک، درمان اچ آی وی /ایدز و غیره.
- تشخیص آزمایش میزان گلوکز خون شامل دستگاه: تشخیص، نوار خون و یا بیشتر برای سوراخ کردن پوست.بر اساس آخرین معیارهای انجمن دیابت آمریکا تشخیص دیابت با ثبت یکی از موارد زیر قطعی است(۳۹).
- ۱-ثبت حداقل یک میزان قند خون تصادفی بالای ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر، همراه با علائم کلاسیک دیابت(پر نوشی، پرادرای، پر خوری)
- ۲-قند ناشتای پلاسمای بالتر و یا مساوی ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر(ناشتا به معنای ۸ ساعت عدم مصرف هر نوع کالری قبل از انجام آزمایش است).
- ۳-هموگلوبین A1C بالای ۵-۶%
- ۴-نتیجه آزمایش تحمل قند ۷۵ گرمی خوراکی ۲ ساعته بالای ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر

اختلالات پیش دیابتی:

اختلال تحمل گلوکز:

حالتی است که در آن سطح گلوکز خون افراد بالاتر از حد نرمال بوده ولی مقدار آن به حد دیابت کامل نرسیده است.

طبق معیارهای تشخیصی سازمان جهانی بهداشت در صورتی که قند ناشتای پلاسما زیر ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر باشد و میزان قند ۲ ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز (تست تحمل گلوکز) بین ۱۴۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر باشد. اختلال تحمل گلوکز تشخیص داده می شود (۳۴).

اختلال قند ناشتا:

طبق معیارهای تشخیصی سازمان جهانی بهداشت، در صورتی که قند ناشتا بین ۱۱۰ تا ۱۲۵ میلی گرم بر دسی لیتر باشد تشخیص داده می شود و همچنین نتیجه تست تحمل گلوکز در صورت انجام باید زیر ۱۴۰ میلی گرم بر دسی لیتر شود (۳۹).

پیشگیری:

برای پیشگیری از تشکیل زخم های دیابتی راه های مختلفی وجود دارد که عبارتند از: پرهیز از سیگار، تحت کنترل داشتن قند و فشار خون، کلسترول.

ورزش برای تحریک جریان خون، تمیز نگه داشتن پاها، بررسی کردن هر روز پاها به منظور یافتن خراش و ترک خوردگی پوست، خشک کردن پاها بعد از حمام (۳۹).

ورزش و دیابت:

ورزش به دیابتی ها کمک می کند که از شر حمله های قلبی و نابینایی و آسیب های عصبی در امان باشند. وقتی که غذا خورده می شود سطح قند خون افزایش می یابد، هر چه بیشتر سطح خون افزایش یابد، قند بیشتری به یاخته ها می چسبد وقتی که قند به یاخته بچسبد دیگر نمی تواند از آن جدا شود و تبدیل به ماده ای زیان آور به نام سوربیتول می شود که این ماده می تواند باعث نابینایی و ناشنوایی و آسیب های مغزی و قلبی و نشانگان پاهای سوزان و گردد. وقتی که قند وارد بدن شما می شود فقط می تواند در یاخته های کبد و ماهیچه ذخیره گردد. اگر یاخته های کبد و ماهیچه از کربوهیدرات اشباع باشند قندها دیگر جایی برای رفتن ندارند. اگر ذخیره یاخته های ماهیچه در پی ورزش کردن مصرف گردد پس از صرف غذا قندها به وسیله ماهیچه جذب می شوند و مقدار آن ها در خون افزایش نمی یابد. بنابراین اگر با یک برنامه ورزشی منظم بتوانیم ذخیره قند ماهیچه ها را کاهش دهیم، مسلماً می توانیم شاهد بهبود همه جانبه عوارض بیماری دیابت باشیم.

زخم های دیابتی :

زخم های دیابتی جراحات هایی در پوست، چشم، اعضای موکوسی و با یک تغییر ماکروسکوپی در اپتیلیوم نرمال افراد دیابتی تیپ ۱ و ۲ می باشد.

بیش از ۷۵٪ افراد دیابتی مبتلا به زخم های دیابت هستند که در آمریکا بیش از ۸۰٪ آن ها منجر به قطع عضو می شود که در صورت مراجعه به خوبی درمان می شدند. زخم ها در

هنگام بروز مستعد عفونت هستند (اگرچه عفونت به ندرت در اتیولوژی زخم های دیابتی دخالت دارد) این جراحات ها معمولاً به دلیل زخم های اولیه: التهاب، عفونت و یا شرایط دارویی ایجاد می شوند که سلامتی را به خطر می اندازند. به طور کلی افرادی با سابقه دیابت بیش از ۱۰ سال، جنس مذکر (مردها) عوارض قلبی و عروقی، عوارض کلیوی بیشتر از دیگر بیماران دیابتی در معرض خطر زخم پاهای دیابتی می باشند (۳۹).

یادگیری و حافظه:

یکی از تکامل یافته ترین اعمال سیستم عصبی حافظه و یادگیری می باشد. یادگیری مهارتی است که سبب افزایش فعالیت سیناپسی در مسیر هایپوکامپ - قشر پره فرونتال می شود (۴۰).

یادگیری احترازی غیر فعال که اساس آن برقراری ارتباط بین دو محرک شرطی و غیر شرطی است شامل ۳ مرحله ی عادت - آموزش و به خاطر آوری می باشد و با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات روشن شده است که آمیگدال به عنوان عضو دیگری از سیستم لیمبیک در ذخیره این نوع از یادگیری دخالت دارد (۴۱).

هیپوکامپ که بخشی از قشر پره فرونتال می باشد نقش بسیار مهمی در یادگیری فضایی و تثبیت حافظه دارد و در جریان فرایندهای مربوط به یادگیری، جریان خون و مصرف اکسیژن در آن بالا رفته و به شدت تحت تأثیر هورمون ها، دارو ها و مواد مختلف قرار می گیرد (۴۲).

ژل رویال

ژل رویال غذای ضروری برای لاروهای جوان زنبور عسل و ملکه می باشد، این ماده نقش مهمی در تغذیه ملکه دارد (۴۳). ژل رویال ماده لزجی است که توسط غدد هیپوفارینجیال و تحت ترشح *Apis mellifera* ترشح می شود (۴۴). نشان داده شده که ژل رویال دارای انواع فعالیت های بیولوژیکی مختلف در سلول ها و بافت های مختلف مدل های حیوانی می باشد (۴۳). ژل رویال بطور عمده از پروتئین ها، قندها، چربی ها (شامل استرول ها و اسیدهای چرب و مقادیر ناچیزی از نمک های معدنی و ویتامین ها تشکیل شده است (۴۵).

مشخص شده است که این مواد فعالیت های فارماکولوژیکی متفاوتی از قبیل خواص ضدتوموری، ضد میکروبی، اتساع دهنده عروق، کاهش دهنده فشار خون و همچنین تحریک کننده رشد، و مقاومت در مقابل عفونت ها، ضد هایپرکلسترولمی و فعالیت های ضد التهابی، نشان می دهد. به همین دلیل بیش از ۳۰ سال است که ژل رویال برای استفاده های تجاری در تولیدات دارویی، غذاهای مقوی و لوازم آرایشی بکار میرود (۴۶).

همچنین ژل رویال باعث تمایز انواع سلول های مغزی شامل نورون ها (NS/NPCs) را از سلول های بنیادی پیش ساز عصبی DG می شود (۴۳). ژل رویال و یا ترکیباتش نورونز را در ناحیه هیپوکامپ تسهیل می کند (۴۷). لذا بنظر می رساند موجب تقویت یادگیری و حافظه شود.

فصل دوم

مروری بر متون

دیابت بزرگترین بیماری اندوکراین است که بعنوان معضل در حال توسعه در بیشتر کشورها شناخته می شود و به علت اختلال در متابولیسم قندها، چربی اهمیت دارد و به همین علت است که موجب اختلال در فرایندهای شناختی می شود (۴۸).

اختلال در یادگیری و حافظه، حل مسئله، سرعت ذهنی و حرکتی از مشکلات شایع دیابت نوع ۱ می باشند. در دیابت نوع ۲ توانایی منطق و مجموعه اعمال سایکوموتور و شناختی آسیب بیشتری می بیند. اختلال در حافظه فضایی در هر دو نوع دیابت در مدل حیوانی بوجود می آید. با تزریق STZ به هیپوکمپ تقویت طولانی مدت LTP مختل می شود و تضعیف طولانی مدت LDP تقویت می شود. که موید تغییر در پلاستیسیته سیناپسی هیپوکمپ است که ایجاد اختلال یادگیری و حافظه می نماید (۴۹).

ژل رویال (RJ) Royal Jelly ماده ای است سفید مایل به زرد و چسبناک با بوی تند که از یک جفت غده مغزی در زنبورهای کارگر پرستار به نام غده هیپوفارینژیال و غدد فک پایین در سنین ۲ تا ۱۲ روزگی ترشح شده و مورد استفاده تغذیه ای ملکه در تمام طول عمر و نوزادان زنبور در مراحل اولیه رشد قرار می گیرد و یک ماده ضروری برای ملکه لاروها محسوب می شود (۵۰). ژل رویال خواص درمانی زیادی دارد، تحقیقات نشان داده است که ژل رویال سبب کاهش کلسترول تام و متابولیسم لیپوپروتئین سرم می شود در مطالعات تاثیرات آنٹی اکسیدانی، ضدتوموری، آنٹی باکتریایی و ضد آلرژیک و ضد فشار خونی ژل رویال به اثبات رسیده است (۵۰، ۵۱).

در سال ۲۰۱۳ کایجون و همکاران اثبات کردند که ژل رویال قادر است با افزایش سلول های ماهواره ای از طریق افزایش

سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) باعث بهبود سارکوپنی و رشد عضلانی در اثر پیری می شود (۵۲). از لحاظ شیمیایی ژل رویال حاوی: آب (۵۰ تا ۶۰٪)، پروتئین ها (۱۸٪)، کربوهیدرات (۱۵٪)، چربی (۳ تا ۶٪)، نمک های معدنی (۱۵٪) و ویتامینها و تعداد زیادی از مواد فعال زیستی مانند ۱۰- هیدروکسی دکانوئیک اسید (۱۷٪) است که (10-HDA) از جمله اسیدهای چرب غیر اشباع محسوب می شود (۵۳، ۵۴).

ژل رویال حاوی حدود ۲۰ نوع اسید آمینه است از قبیل اسید آسپارتیک و پرولین. مواد معدنی و ویتامین های موجود در RJ از جمله ویتامین E، نیاسین، ریبوفلاوین است (۵۲).

خاصیت آنتی اکسیدانی ژل رویال:

آنتی اکسیدان ها گروهی خاصی از ترکیبات شیمیایی اند که قادرند رادیکالهای آزاد را خنثی کنند که آنتی اکسیدانها می توانند رادیکالهای آزاد را به وسیله قطع واکنش زنجیره ای اکسیداسیون سرکوب کنند، آنتی اکسیدان ها شامل دو دسته اند: آنتی اکسیدان های آنزیمی (کاتالاز) و آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی مانند انواع ویتامین ها از قبیل ویتامین های C و E و مواد معدنی چون روی و سلنیوم که اثرات مفیدی بر استرس اکسیداتیو داشته است (۵۵). مطالعات متعددی آسیب اکسیداتیو را در بروز نقایص عصبی ناشی از دیابت نشان داده است و موادی که فعالیت آنتی اکسیدانی دارند می توانند باعث محافظت از آن شوند (۵۶).

مطالعات متعددی فعالیت آنتی اکسیدانی RJ را نشان داده است لذا به این دلایل، برای بیش از ۳۰ سال است که تا حد گسترده، بصورت تجاری از RJ در تولید محصولات پزشکی، غذاهای

سالم، و لوازم آرایشی استفاده می شود (۵۷). مواد آنتی اکسیدان می تواند نقش مهمی در پیشگیری و درمان بیماری های عصبی را بازی کنند (۵۸). به تازگی، مطالعات نشان داده اند که RJ ظرفیت مهار رادیکال های آزاد و یک آنتی اکسیدان بسیار کارآمد است (۵۹، ۶۰). نشان داده شده است که RJ مانع از proxidation چربی در هر دو شرایط *in vitro* و *in vivo* شده است (۶۱). ژل رویال از DNA در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت می کند، در سال ۲۰۰۳ اینووهکارانش اثر رژیم غذایی ژل رویال را روی موش ها بررسی نمودند که بعد از ۱۶ هفته، سطح ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین (نشانگر استرس اکسیداتیو) به طور قابل توجهی در کلیه و سرم کاهش یافت (۵۷).

علاوه بر این، RJ موجب تسهیل تمایز تمام انواع سلول های مغزی از جمله سلول های عصبی از کشت های سلول عصبی نوع بنیادی / پروژنیاتور (NS / NPCs) می شود (۶۲). با مدل داخل بدنی (*in vivo*) نشان داده شده است که RJ و یا اجزای آن نورونز را در شکنج دندانه دار هیپوکامپ (DG) تسهیل می کند (۶۳). با این حال، تاکنون هیچ گزارشی در باره اثرات مصرف طولانی مدت RJ در بهبود رفتار شناختی به ویژه هنگامی که یک پس زمینه از بیماری های متابولیک باشد وجود ندارد.

مطالعات نقش مفید ژل رویال (RJ) را در عملکردهای عصبی نشان داده اند. به تازگی زمانی و همکارانش اثر RJ بر یادگیری و حافظه فضایی در موش ها پس از تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین (ICV-STZ) که موجب بیماری آلزایمر (AD) با اختلالات یادگیری و حافظه است بررسی کردند. STZ بصورت دو طرفه داخل بطن موش ها تزریق شد، RJ لیوفیلیزه بصورت مخلوط

شده با پودر غذای (۳٪ وزنی/وزنی) به طور منظم به مدت ۱۰ روز تجویز شد. سپس یادگیری و حافظه فضایی موش ها با استفاده از ماز آبی موریس مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که در گروه ICV-STZ تاخیر و طول مسیر نسبت به گروه شم، افزایش یافت همچنین موش ها کمتر به ربع هدف که قبلا پلت فرم قرار داشت مراجعه کردند با این حال، در گروه STZ که غذای حاوی RJ دریافت می کردند این موارد به طور قابل توجهی بهبود یافته بود. یافته های این مطالعه بر نقش محافظت نورونی بالقوه RJ و اثرات مفید آن در بهبود عملکرد حافظه در بیماران AD مورد تایید قرار گرفت (۶۴).

تجویز ICV-STZ مشابه AD و یا مغز پیر، باعث کاهش حساسیت گیرنده انسولین می شود (۶۵). و نیز در موش نشان داده است که ICV-STZ از طریق آسیب گیرنده انسولین نورونها باعث زوال تدریجی ظرفیت های ذهنی مثل یادگیری، حافظه و شناخت می شود. RJ دارای یک توانایی قوی به منظور بهبود مقاومت به انسولین و این اثر در AD ارزشمند است (۶۶، ۶۷). در نتیجه، RJ دارای اثرات مثبت بر عملکردهای عصبی و شناخت بوده و از عملکرد یادگیری و حافظه فضایی در AD محافظت می کند.

نتایج بیشتر مطالعات نشان داده که ICV-STZ باعث اختلال در یادگیری و حافظه رت می شود، مطالعه فوق نشان داد که استفاده از استرپتوزوتوسین در یک دوز subdiabetogenic در مغز موش منجر به آسیب به گلوکز را سوخت و ساز بدن و باعث کاهش آدنوزین تری فسفات و نسبت ATP / ADP شده و این ممکن است منجر به عدم تعادل بین دریافت و خروجی انرژی محاسبه شده گردد (۶۶، ۶۷).

نشان داده شده است که برای شکل گیری و بهبود حافظه استیل کولین لازم است. سنتز آن نیاز به متابولیسم گلوکز و انسولین به منظور کنترل فعالیت (ChAT) کولین استیل ترانسفراز دارد در همین رابطه تحقیقات قبلی نشان داده اند که ICV-STZ باعث کاهش انرژی سوخت و ساز / استرس اکسیداتیو شده که منجر به اختلال شناختی با مهار سنتز استیل-CoA و بنابراین سنتز استیل کولین می شود. همچنین STZ ، موجب کاهش فعالیت ChAT در هیپوکامپ و افزایش فعالیت کولین استراز (ChE) مغز موش می گردد (۶۴) .

در یک مطالعه اثر تریمتیلین (TMT) که یک ترکیب سمی برای نورونهاست و بطور انتخابی نورونهای شکنج دندانه ای (DG) هیپوکامپ را هدف و باعث مرگ آنها می شود اما سلولهای بنیادی موجود در محل سرعت پس از مرگ حاد نورونزایی و بازسازی را شروع می کنند تا آسیب شناختی را ترمیم کنند تجویزخوراکی RJ موجب تسریع در افزایش تعداد نوزونها و بهبود شناخت خواهد شد (۶۸) .

مشخص شده استرس بی حرکتی مزمن سبب تولید رادیکال های آزاد و القاء استرس اکسیداتیو می شود. دریک مطالعه تقی زاده و همکارانش اثر ژل رویال به عنوان آنتی اکسیدان بر کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از استرس بی حرکتی مزمن در کبد موش سوری بررسی کردند. موشها به مدت ۴۰ روز، روزانه ۲ ساعت تحت استرس بی حرکتی قرار گرفتند ژل رویال به صورت خوراکی (گاواژ) روزانه به مقدار ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰ mg /kg/day ، دریافت کردند، در پایان دوره ، خون تمامی موش ها جهت آنالیز بیوشیمیایی گرفته شد و سپس بافت کبدی آن ها جهت مطالعات

بافتی و بررسی پراکسیداسیون لیپیدی برداشته شد. یافته های نشان داد که در موش های دریافت کننده استرس بی حرکتی و ژل رویال، به خصوص در دوز ۱۰۰ mg/kg پراکسیداسیون لیپیدی و سطوح آنزیم های کبدی به طور معنی داری نسبت به گروه استرس کاهش یافت (۶۹).

در یک بررسی اثر ژل رویال بر موکوزیت ناشی از اشعه درمانی مطالعه شد و به گروهی از موشها دوز ۵۰ یا ۱۰۰ آن داده شد هر دو دوز ژل توانست بطور معنی داری عوارض رادیوتراپی از جمله افزایش شاخص های اکسیداتیو را بهبود دادند و از این حیث تفاوتی با هم نداشتند (۷۰).

زمانی و همکارانش نشان دادند که تجویز مزمن ۸ هفته ای فروکتوز منجر به مقاومت به انسولین شده که علامت آن هیپرانسولینمی است و تجویز ژل خوراکی با دوزهای ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلو موجب کاهش انسولین بدون کاهش قند و کلسترول خون طبیعی می شود (۶۵).

میشیما و همکاران، با مطالعات درون و برون تنی گزارش کردند که ژل می تواند با تحریک گیرنده استروژنی اثرات استروژن ها را در بدن تقلید کند و بیان ژنی صورت دهد (۷۱).

سیاوش و همکارانش نشان دادند که تجویز موضعی ۵٪ ژل رویال بخاطر اثرات کاهش کلسترولی، شبه انسولینی، ضد میکروبی و ضد التهابی زخم پا افراد دیابتی را سریعتر بهبود می دهد (۷۲).

زمانی و همکاران هم طی مطالعه ای اثر ژل رویال بر یادگیری و حافظه در رت بررسی کردند. در گروه ژل رویال رت ها به مدت ۱۰ روز غذای حاوی ۳٪ ژل رویال بجای غذای معمولی دریافت کردند. سپس حافظه و یادگیری در این حیوانات، هم از طریق

آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال (يك روز و يك هفته پس از دریافت شوک الکتریکی) و هم از طریق آزمون ماز آبی موریس (يك روز و يك هفته پس از يك دوره ۴ روزه یادگیری) بررسی گردید. نتایج نشان دادند که غذای حاوی ژل رویال بطور معنی داری زمان اولین ورود به اتاق تاریک را يك هفته پس از شوک الکتریکی در آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال در گروه ژل رویال نسبت به گروه کنترل افزایش داد. در مرحله یادگیری آزمون مازآبی موریس، رت های دریافت کننده ژل رویال نسبت به گروه کنترل طی زمان و مسافت کمتری سکوی فرار زیر آب را پیدا کردند و هم چنین يك هفته پس از یادگیری، در فاز بیادآوری زمان بیشتری را در ربعی که قبلاً سکوی فرار قرار داشت گذراندند. این پیشنهاد می کند که ژل رویال می تواند با تأثیر مثبت بر عملکردهای عصبی موجب بهبود روندهای شناختی گردد و احتمالاً در پیشگیری و درمان برخی از اختلالات عصبی نقش بارزی داشته باشد (۷۳).

پورمتعبد و همکاران ثابت کردند که تجویز ژل مانع کاهش وزن و مصرف غذا در موشهای ماده دیابتی شده خواهد شد (۵۴).

زحمتکش نشان داد که در موشهای نری که تحت مصرف اکسی متولون بوده اند مصرف ژل رویال اثر حفاظتی بر پارامترهای تعداد اسپرم، تستوسترون و پراکسیداسیون لیپیدی بوده است (۷۴).

هی و همکاران دریافتند که مصرف ژل موجب افزایش کلاژن در پوست بدنبال اوارکتومی موشهای ماده می شود (۷۵). با توجه به اینکه ژل رویال دارای انواع فعالیت های بیولوژیکی در سلول ها و بافت های مختلف است و حاوی ترکیباتی بوده که اثرات مطلوبی بر سیستم مرکزی اعصاب و عملکردهای عصبی

دارد، در مطالعه ما بروی موشهای دیابتی از نظر بهبود نقایص
شناختی بررسی گردید.

فصل سوم

مواد

و

روش کار:

۳-۱. مواد و حیوانات

ژل رویال (تهیه شده زنبورداری وزارت جهاد کشاورزی استان قزوین)، رت نژاد ویستار خریداری شده از انسیتو پاستور تهران، غذای موش (پلیت)، سرم فیزیولوژی ۹٪، استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما آلدریج)، گلی بن کلامید (شرکت سیگما آلدریج)، محلول نرمال سالین (سیناژن)، اتانول، کتامین/زایلازین (شرکت سیگما آلدریج).

۳-۲. وسایل مصرفی

قفص های پلی کربنات، وسایل تشریح، سرنگ انسولین یکبارمصرف، ماسک یکبارمصرف، دستکش یکبارمصرف، دستکش لاتکس گاز استریل، پنبه، اسکالپ وین، Restrainer (مقید کننده رت)، میکروتیوپ، نیدل گاواژ، نوار گلوکومتر و کیت بیوشیمیایی پارس آزمون.

۳-۳. دستگاههای مورد استفاده

یخچال، ترازوی دیجیتالی، سانتریفیوژ

۳-۴. محل انجام آزمایش

این مطالعه تجربی در سال ۹۵-۱۳۹۴ در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفت. روش کار این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی، و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه بود.

رت های بالغ نر نژاد ویستار از انسیتو پاستور کرج در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم خریداری شدند و در اتاق حیوانات در شرایط دوره ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۰-۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۴۵-۵۵ درصد نگهداری شدند. در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به صورت نامحدود از غذای تهیه شده از کارخانه خوراک پارس دام تهران و آب آشامیدنی شهری استفاده کردند. ژل رویال نیز برای نگهداری در فریزر قرار داده شد.

۳-۵. گروه های آزمایش

۴۸ سر رت نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۲۵۰ گرم را در ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند، شامل:

- (۱) گروه کنترل
 - (۲) گروه دیابتی شده بدون درمان
 - (۳) گروه تیمار شده با داروی گلی بن کلامید با دوز ۰/۶ میلی گرم بر وزن بدن رت
 - (۴) گروه تیمار شده با ژل رویال با دوز ۵۰ میلی گرم بر وزن بدن رت
 - (۵) گروه تیمار شده با ژل رویال با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر وزن بدن رت
 - (۶) گروه تیمار شده با ژل رویال با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر وزن بدن رت
- دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده قبلی انتخاب شده است (۶۹).

۳-۶. القاء دیابت

(۱) جهت القای دیابت در موش ها از محلول تازه تهیه شده استرپتوزوتوسین استفاده شد. این ماده به مقدار ۶۰ میلی گرم بر وزن بدن رت و به صورت محلول در نرمال سالین بعد از ۱۲ ساعت پرهیز غذایی، به صورت تک دوز و داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ نمونه خون از ورید مارژینال دمی گرفته و با استفاده از نوار گلوکویاب و دستگاه اندازه گیری قند خون (نمونه Bionime rightest GM110، شرکت خسرو مدیسا طب ایران)، میزان قند خون نمونه ها اندازه گیری شد. و تنها حیواناتی که سطح گلوکز خون آن ها بیشتر ۲۰۰ mg/dl یا بالاتر بود به عنوان موش های دیابتی در نظر گرفته شدند (۷۶) (Abbasnezhad et al., 2015).

در آغاز روز دوم پس از تزریق استرپتوزوتوسین توجه ویژه ای به موش ها شد زیرا در اثر تخریب سلولهای β پانکراس مقدار زیادی انسولین آزاد شده و باعث ایجاد شوک هیپوگلیسمی می شود که جهت رفع این مشکل، محلول گلوکز ۱۰ درصد به میزان ۱ ml به حیوانات گاوآژ شد و همچنین جهت جلوگیری از دهیدراته شدن حیوانات دیابتی محلول ۰/۰۴۵ درصد آب نمک در

طول مدت مطالعه به جای آب در اختیار موش ها گذاشته شد (۷۷).

۳-۷. بررسی حافظه اجتنابی غیر فعال

کلیه تجویزها به صورت گاوآژ و در ساعت ۱۰ تا ۱۱ صبح انجام گردید. ۲۴ ساعت پس از آخرین تجویز مجدداً میزان قند خون با روش بیوشیمیایی و وزن نمونه ها اندازه گیری شد و آزمون حافظه با استفاده از دستگاه شاتل باکس به صورتی که در زیر آمده است، انجام گردید:

دستگاه شاتل باکس استفاده شده (ساخت ایران) دارای دو محفظه، هر یک با طول و عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی متر است. این دستگاه از اجزای زیر تشکیل شده است:

اتاقک روشن (Light chamber) که دیواره های سفید رنگ دارد و اتاقک تاریک (Dark chamber) که دارای دیواره های سیاه رنگ بوده و کف آن توسط میله های شوک دهنده از جنس استیل ضد زنگ پوشانده شده است و این دو اتاقک توسط یک درب گیوتینی که در قسمت وسط و پایین دیواره مابین اتاقک های روشن و تاریک قرار دارد از هم جدا شده اند. و میله های اتاقک تاریک به یک الکتروشوک متصل شده است. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت ۰/۵ میلی آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز را به مدت ۳ ثانیه از طریق میله های شوک دهنده به بدن حیوان انتقال می دهد.

مراحل ارزیابی حافظه احترازی غیرفعال

الف) مرحله سازگاری (adaptation session): در روز اول، در حالی که بین اتاقک روشن و تاریک باز خواهد بود، هر موش در اتاقک روشن قرار داده شده و به مدت ۵ دقیقه به آن اجازه داده خواهد شد که با دستگاه آشنا شود و از طریق دریچه، ارتباط

اتاقک روشن و تاریک را بیابد. سپس موش از دستگاه خارج و به قفس انفرادی منتقل خواهد گردید.

ب) مرحله آموزش (Training session): ۱ ساعت بعد از مرحله سازگاری، هر موش در اتاقک روشن (در حالیکه درب گیوتینی بسته بود) قرار داده شده و ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی باز خواهد شد. و مدت زمانی که موش از جعبه روشن به تاریک میرود را یادداشت کرده و زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک به عنوان Initial latency time یادداشت خواهد شد که اگر از ۱۰۰ ثانیه تجاوز کند به علت عدم همکاری آن موش، از آزمایشها حذف می شوند. پس از رفتن موش به اتاقک تاریک، بلافاصله درب بسته شده و یک شوک الکتریکی (به مدت ۳ ثانیه، با شدت جریان ۰/۵ میلی آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز) از میله های فلزی به کف پا اعمال می شود قبل از ورود به قسمت روشن دست و پای موش را مرطوب کرده تا شوک الکتریکی از طریق پا و دستها بهتر احساس گردد. ۲۰ ثانیه بعد موش از اتاقک خارج خواهند شد.

ج) مرحله به یادآوری (Memory retention session): ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت و نیز ۱ و ۲ هفته بعد از مرحله آموزش، هر موش در اتاقک روشن (در حالی که درب گیوتینی بسته بود) قرار داده شد، ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی باز می شود و زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک به عنوان Step- through latency time یادداشت خواهد گردید. یا به عبارت دیگر STL مدت زمانی است که حیوان در محفظه روشن باقی میماند پیش از آنکه وارد اتاقک تاریک شود. حداکثر زمان برای تأخیر در ورود به جعبه تاریک تا ۳۰۰ ثانیه ثبت خواهد شد بعد از آنکه موش به قسمت تاریک رفت مدت زمان سپری شده در جعبه تاریک یادداشت می گردد که به عنوان زمان سپری شده در اتاقک تاریک (Total time in dark chamber) در روزهای بعد از آموزش و اعمال شوک در نظر گرفته خواهد شد (۷۴).

۳-۸. محاسبات آماری

اطلاعات جمع آوری شده از گروه های آزمایشی مختلف، با استفاده از نرم افزار ۲۲ SPSS و آنالیز واریانس یک طرفه One-Way ANOVA انجام گردید. برای این منظور اطلاعات خام هر گروه آزمایشی به صورت متوالی وارد و انحراف معیار استاندارد تعیین شد و اختلاف بین گروه ها توسط LSD به صورت مجزا تعیین گردید و $P < 0/05$ به عنوان شاخص معنی دار بودن مطرح گردید.

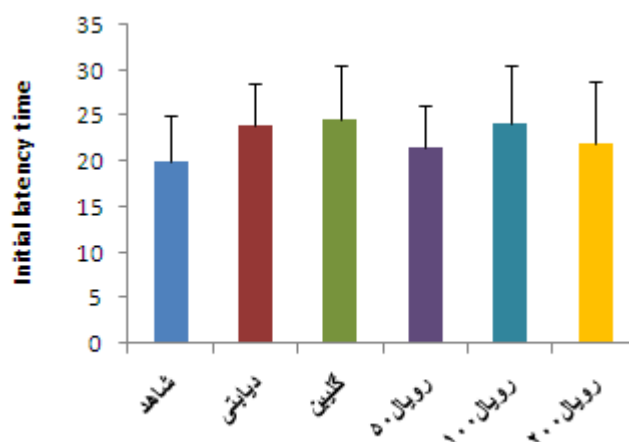
فصل چہارم

نتائج

نتایج بررسی اثر مصرف خوراکی ژل رویال بر حافظه اجتنابی غیر فعال بشرح ذیل می باشد:

۱-۴. مقایسه Initial latency time درگروه های مورد مطالعه:

زمان ورود به اتاق تاریک قبل از اعمال شوک الکتریکی میان گروه ها تفاوت معنی داری نداشت. (نمودار-۱)

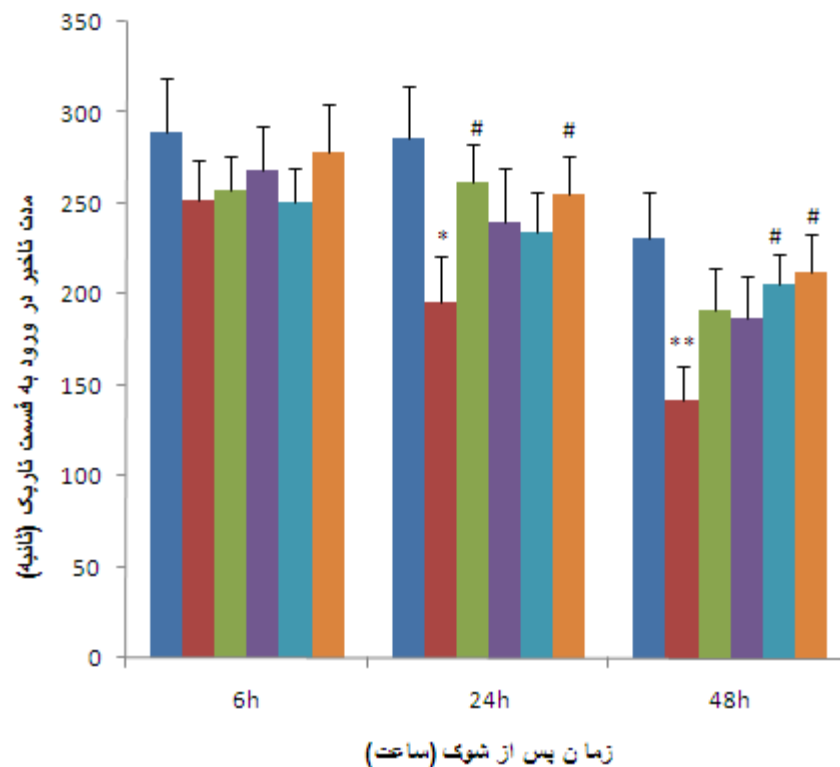


نمودار-۱ مقایسه Initial latency time درگروه های مورد مطالعه: همانطوری که در نمودار نشان داده شده است ایجاد دیابت اندکی باعث افزایش در میانگین زمان تاخیر (که شاخص یادگیری می باشد) نسبت به گروه شاهد می شود که نسبت به این گروه معنی دار نیست. ($p>0/05$)

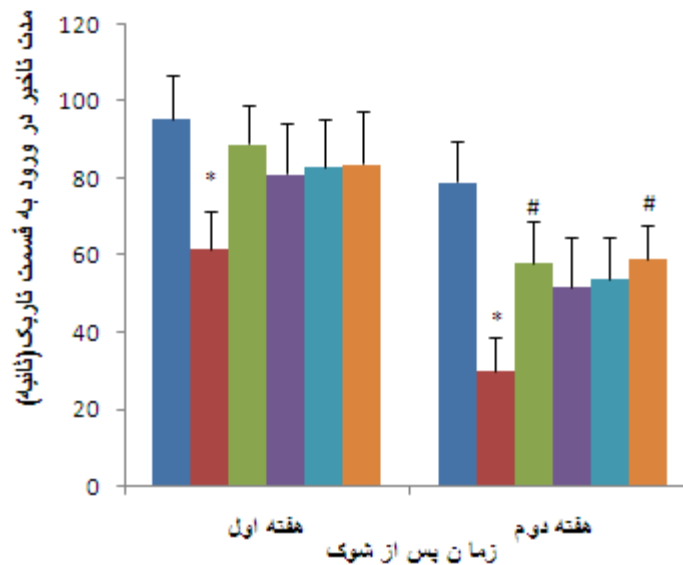
۲-۴. مقایسه Step Through Latency:STL درگروه های مورد مطالعه

یافته ها کاهش معنی دار حافظه (تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک پس از اعمال شوک STL) در گروه دیابتی

در تمامی روزها به جز روز یادگیری (۶ ساعت بعد از شوک) را نشان داد ($P<0.05-0.01$). زمان برای اولین ورود به اتاق تاریک در گروههای دریافت کننده ژل رویال و گلیبن کلامید نسبت به گروه دیابتی تیمار نشده بیشتر بود ولی از گروه کنترل سالم کمتر بود، گلیبن کلامید و هرسه دوز ژل رویال افزایش معنی دار در زمان ورود به اتاق تاریک (حافظه) در موش های دیابتی در ۲۴ ساعت ($P<0.05$)، ۴۸ ساعت ($P<0.05$) بعد از شوک (نمودار ۲) و نیز هفته اول و دوم ($P\leq 0.05$) بعد از شوک ایجاد نمود. (نمودار ۳) (retention test) این تأخیر زمانی برای اولین ورود به اتاق تاریک ۲۴ ساعت بعد از شوک (کنترل $29/45 \pm 286/14$ ثانیه، دیابتی $25/94 \pm 196/14$ ثانیه $P<0.05$ نسبت به کنترل، گلیبن کلامید $21/55 \pm 262/22$ ثانیه $P<0.05$ نسبت به دیابت بدون تیمار و ژل ۵۰ میلی گرم/کیلو $29/59 \pm 240/7$ ثانیه، ژل ۱۰۰ میلی گرم/کیلو $22/84 \pm 234/21$ ثانیه، ژل ۲۰۰ میلی گرم/کیلو $20/27 \pm 255/05$ ثانیه $P<0.05$ نسبت به دیابت بدون تیمار) بود (نمودار ۲-).



نمودار ۲- مقایسه Step Through Latency:STL در زمانهای ۶ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک در گروه های مورد مطالعه: همانطوری که در نمودار ۲ نشان داده شده است القا دیابت باعث مختل شدن فرآیند یادگیری حافظه در حیوانات در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک شده و تجویز ژل رویال بطور معنی داری باعث بهبود بخاطر آوری حافظه در حیوانات دیابتی می شود.

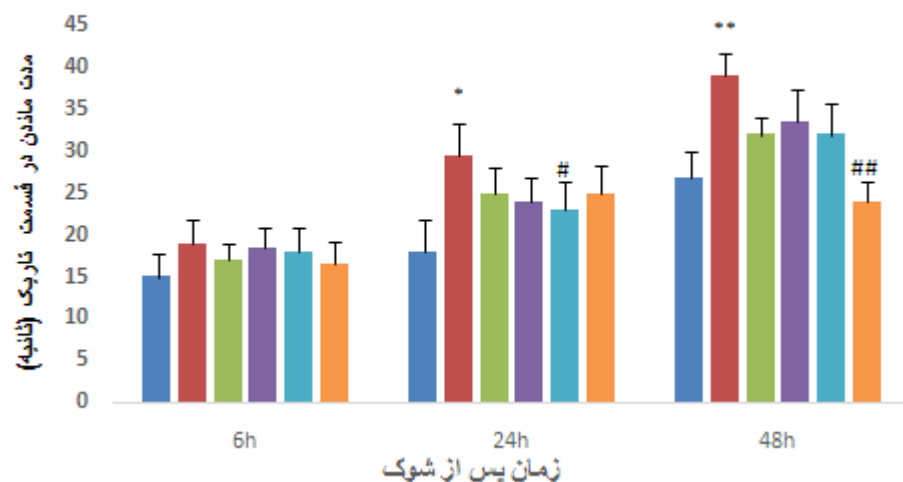


نمودار ۳-۳. مقایسه Step Through Latency:STL در زمانهای ۱ و ۲ هفته پس از شوک در گروه های مورد مطالعه: همانطوری که در نمودار نشان داده شده است القا دیابت باعث مختل شدن فرآیند حافظه در حیوانات بویژه در هفته دوم شده و تجویز ژل رویال بطور معنی داری باعث بهبود بخاطر آوری حافظه در حیوانات دیابتی می شود.

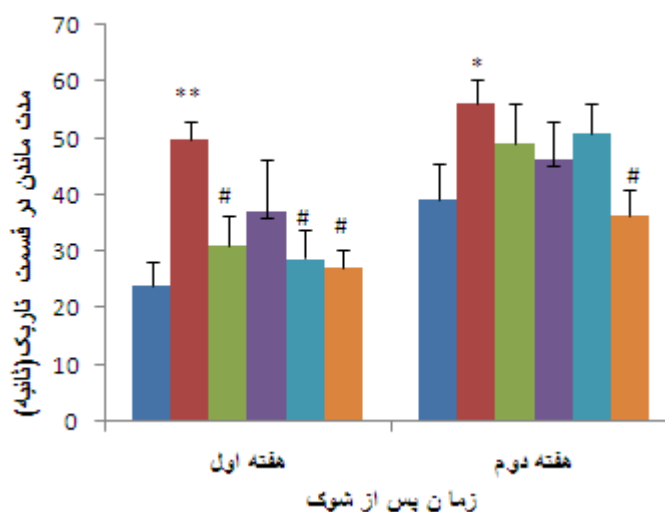
۳-۴. مقایسه Total time in dark chamber در گروه های مورد مطالعه:

یافته ها افزایش معنی دار زمان گذرانده شده در اتاق تاریک پس از اعمال شوک (TTDC) در گروه دیابتی در تمامی روزها به جز روز یادگیری (۶ ساعت بعد از شوک) را نشان داد ($P<0.05-0.01$). این زمان برای گروه های دریافت کننده دوز ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم ژل رویال و گلیبن کلامید نسبت به گروه دیابتی تیمار نشده بطور معنی داری کمتر بود ولی از گروه کنترل سالم اندکی بیشتر بود ($P<0.05$) در مقایسه با دیابتی بدون تیمار (نمودار ۴) این الگو در یک و دو هفته بعد از شوک نیز تکرار شد یعنی زمان برای گروههای دریافت

کننده دوز ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم ژل رویال و گلیبن کلامید نسبت به گروه دیابتی تیمار نشده بطور معنی داری کمتر بود ولی از گروه کنترل سالم اندکی بیشتر بود ($P < 0.05$) (نمودار ۵).



نمودار ۴- مقایسه Total time in dark chamber در زمانهای ۶ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک در گروه های مورد مطالعه: همانطوری که در نمودار نشان داده شده است دیابت باعث افزایش میانگین زمان سپری شده در جعبه تاریک (که شاخص تخریب بخاطر آوری حافظه می باشد) بالاحص در زمانهای ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شوک در حیوانات شده و دادن ژل رویال بطور معنی داری باعث بهبود بخاطر آوری حافظه در حیوانات دیابتی می شود.



نمودار-۵ مقایسه Total time in dark chamber در زمانهای ۱ و ۲ هفته پس از شوک در گروه های مورد مطالعه: همانطوری که در نمودار نشان داده شده است دیابت باعث افزایش میانگین زمان سپری شده در جعبه تاریک (که شاخص تخریب بخاطر آوری حافظه می باشد) بالاخص در هفته اول پس از شوک در حیوانات شده و دادن ژل رویال بطور معنی داری باعث بهبود بخاطر آوری حافظه در حیوانات دیابتی می شود.

۴-۴. مقایسه میزان قند خون و وزن در گروه های مورد مطالعه:

وزن حیوانات گروه کنترل در پایان مطالعه افزایش یافت که با توجه به سپری شدن یک ماه، منطقی و مورد انتظار است. وزن موشهای دیابتی در پایان دوره در مقایسه با آغاز آن، اندکی کاهش یافت که وزن موشهای گروه دیابتی در مقایسه با کنترل به طور معنی داری کمتر بود ($P < 0.05$). تیمار با گلیبن کلامید و یا هر سه دوز ژل رویال از کاهش وزن در حیوانات دیابتی ممانعت نمود به طوری که وزن حیوانات در این سه گروه به طور معنی داری بیشتر از گروه دیابتی بود ($P < 0.05$) (جدول شماره ۱).

در موش‌های مبتلا به دیابت به طور معنی داری غلظت گلوکز بیشتر از گروه کنترل بود ($P<0.001$) و تیمار یک ماهه گلیبن کلامید و هر سه دوز ژل رویال به حیوانات مبتلا به دیابت توانست به طرز چشمگیری غلظت گلوکز سرم را کاهش دهد. سطح گلوکز سرم در حیوانات دیابتی مصرف کننده گلی بن کلامید یا دوز ژل رویال به طور معنی داری کمتر از حیوانات دیابتی بود ($P<0.001$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱-۴. مقایسه وزن قبل و وزن و سطح گلوکز سرم درانتهای تیمار در همه گروهها.

غلظت گلوکز (mg/dl)	وزن بدن (g)		گروه (n=۸)
	پایان مطالعه	شروع مطالعه	
$136 \pm 27/21$	$264/75 \pm 32/7$	$228 \pm 14/58$	کنترل
$535/24 \pm 12/17$ ***	$194/87 \pm 25/16$ *	17 ± 88 $218/87$	دیابتی
$\pm 12/20.5 \quad 20/01$ ###	$212/75 \pm 13/42$ #	$207/5 \pm 5/98$	دیابتی + گلیبن کلامید
$\pm 75/20.7 \quad 22/51$ ###	$213/24 \pm 65/7$ #	$208/62 \pm 19/9$	دیابتی + ژل رویال ۵۰
$\pm 52/17.1 \quad 29/67$ ###	$217/31 \pm 24/9$ #	$212/29 \pm 18/7$	دیابتی + ژل رویال ۱۰۰
$227/16 \pm 0.1/21$ ###	$210/37 \pm 13/83$ #	$207/27 \pm 5/85$	دیابتی + ژل رویال ۲۰۰

۰/۰۵ < P ، ۰/۰۰۱ < P*** در مقایسه با کنترل، ۰/۰۵ < P# و ۰/۰۰۱ < P### در مقایسه با گروه دیابتی.

همانطور که در جدول نشان داده شده تجویز خوراکی گلیبن
کلامیدبا دوز ۶۰۰ ug/kg و ژل رویال برای مدت یک ماه با
دوزهای ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم/کیلو، باعث کاهش معنی داری
در سطوح گلوکز خون در موش های صحرایی دیابتی شده در
مقایسه با گروه دیابتی شده بدون تیمارشد.

فصل پنجم

بحث

و

نتیجه گیری

در این مطالعه تجویز خوراکی ژل رویال بر حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال در موش‌های صحرایی نر بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که دیابت در درازمدت موجب اختلالات شناختی و تخریب فرایند یادگیری و حافظه می شود ولی تجویز ژل رویال در موش های صحرایی ها عملکرد یادگیری و حافظه را در تست یادگیری اجتنابی غیرفعال بهبود می بخشد. نتایج بررسی ما نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار در ۶ ساعت پس از آزمون (فاز یادگیری) ولی افزایش معنادار شاخص های حافظه در هر دو بخش آزمایش ۲۴ و ۴۸ ساعت و يك و دو هفته پس از مرحله یادگیری (فاز بیاد آوری) این آزمونهای رفتاری در گروه های دریافت کننده ژل رویال و گلیبن کلامید نسبت به گروه های دیابتی بدون تیمار بود، هر چند در هر دو مورد تفاوت هایی بین دو گروه تیمار و گروه کنترل بود که اهمیت آماری معنی دار نداشت. با توجه به اینکه با گذشت زمان روند فراموشی موجب کاهش یادآوری در موش های صحرایی ها می گردد. لذا پس از گذشت يك هفته از یادگیری روند فراموشی موجب کاهش شاخص بیادآوری در همه گروه ها شد که در موش های صحرایی های دیابتی نسبت به سایر گروهها و بویژه بارز بود.

نتایج آزمونهای رفتاری مادر راستای و تایید کننده تحقیقات قبلی در این زمینه است که نشان داده اند ژل رویال دارای اثرات مطلوبی بر فعالیت های عصبی است که از جمله آن می توان به افزایش تولید فاکتورهای نوروتروفیک از قبیل فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال و همچنین اثرات حفاظت نورونی در مغزهای بالغین، خصوصا در هیپوکامپ است که از نواحی مغزی در گیر در فرایندهای یادگیری و حافظه بوده و ادعا شده است در آن بویژه ناحیه شکنج دندانه دار از تشکیلات هیپوکامپ بطور مستمر نورونز رخ می دهد (۶۱، ۷۸).

اگر چه در شکنج دندان‌ها ای سطح بالایی از نوروژنز وجود دارد ولی فقط تعدادی از نورو نه‌ای جوان قادر به ادامه حیات هستند (۷۹). در این رابطه تحقیقات متعددی نشان داده اند که هر عاملی که باعث افزایش نوروژنز و یا ممانعت از مرگ نورونی تحت شرایط متفاوت پاتولوژیکی و یا فیزیولوژیکی در این ناحیه شود، در عمل موجب بهبود فرایند یادگیری و حافظه می شود (۸۰، ۸۱). یکی از ترکیبات منحصر بفرد ژل رویال، اسید دکانوئیک یک هیدروکسی ترانس (HDEA) که یک اسید چرب غیر اشباع است (۸۲). و به این دلیل که می تواند از سد خونی مغزی عبور کند اثرات فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را تقلید و احتمالاً نوروژنز در مغز بالغ را تحریک می کند (۴۵).

از طرف دیگر، یکی از فاکتورهایی که در پاتوژنز بیماری های نورودژنراتیو نقش اصلی را بازی می کند استرس اکسیداتیو (عدم تعادل بین رادیکال های آزاد و سیستم آنتی اکسیدان) است (۸۳، ۸۴). رادیکال های اکسیژن می توانند به پروتئین ها، اسیدهای نوکلئیک و چربی غشاها حمله کرده و در پی آن رشد و نمو و عملکرد سلول ها را مختل سازند (۸۵). بافت های مغز حاوی مقادیر زیادی از اسیدهای چرب غیر اشباع هستند که در مقابل حملات رادیکال های آزاد آسیب پذیری خاصی دارند (۸۶). بنابراین مواد آنتی اکسیدان می توانند نقش مهمی در جلوگیری و درمان بیماری های نورودژنراتیو بازی کنند (۵۸، ۶۶). تحقیقات جدید نشان داده اند که ژل رویال ظرفیت مهار رادیکال های آزاد را دارد و یک آنتی اکسیدان بسیار مفید و موثر است (۷۴، ۸۷، ۸۸). همچنین نشان داده شده است که ژل رویال می تواند بصورت درون و برون تنی پراکسیداز را مهار کند (۶۱).

مطالعات متعددی آسیب اکسیداتیو را در بروز نقایص عصبی ناشی از دیابت نشان داده است و موادی که فعالیت آنتی اکسیدانی دارند می توانند باعث محافظت از آن شوند (۵۶).

مطالعات متعددی فعالیت آنتی اکسیدانی RJ را نشان داده است (۵۷). مواد آنتی اکسیدان می توانند نقش مهمی در پیشگیری و درمان بیماری های عصبی را بازی کنند (۵۸). به تازگی، مطالعات نشان داده اند که RJ ظرفیت مهار رادیکال های آزاد را داشته و یک آنتی اکسیدان بسیار کارآمد است (۵۹، ۶۰). نشان داده شده است که RJ مانع از proxidation چربی در هر دو شرایط *in vitro* و *in vivo* شده است (۶۱). لذا ژل رویال از DNA در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت می کند، در سال ۲۰۰۳ اینووهمکارانش اثر رژیم غذایی ژل رویال را روی موش ها بررسی نمودند و دریافتند که بعد از ۱۶ هفته، سطح ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین (نشانگر استرس اکسیداتیو) به طور قابل توجهی در کلیه و سرم کاهش می یابد (۵۷). مشخص شده استرس بی حرکتی مزمن سبب تولید رادیکال های آزاد و القاء استرس اکسیداتیو می شود. در مطالعه تقی زاده و همکارانش اثر ژل رویال به عنوان آنتی اکسیدان بر کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از استرس بی حرکتی مزمن در کبد موش سوری بررسی شد. ژل رویال طی دوره ۴۰ روزه به صورت خوراکی (گاواژ) روزانه به مقدار ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg/day، داده شد، یافته ها نشان در موش های دریافت کننده استرس بی حرکتی و ژل رویال، به خصوص در دوز ۱۰۰ mg/kg پراکسیداسیون لیپیدی و سطوح آنزیم های کبدی به طور معنی داری نسبت به گروه استرس کاهش یافت (۶۹). در مطالعه ما نیز ژل رویال حافظه را در موش های دیابتی افزایش داد که این نتایج مطالعات گذشته را تأیید می نماید

اگر چه روش، مدت زمان و نمونه بیماری ایجاد شده در این تحقیق با سایر تحقیقات گذشته متفاوت است.

علاوه بر این، RJ موجب تسهیل تمایز تمام انواع سلول های مغزی از جمله سلول های عصبی از کشت های سلول عصبی نوع بنیادی / پروژنیاتور (NS / NPCs) می شود (۶۲). با مدل داخل بدن (in vivo) نشان داده شده است که RJ و یا اجزای آن نورونز را در شکنج دنداندار هیپوکامپ (DG) تسهیل می کند (۶۳). به تازگی زمانی و همکاران اثر RJ بر یادگیری و حافظه فضایی در موش ها پس از تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین که موجب بیماری آلزایمر (AD) با اختلالات یادگیری و حافظه است بررسی کردند. RJ لیوفیلیزه بصورت مخلوط شده با پودر غذای (۳٪ وزنی/وزنی) به طور منظم به مدت ۱۰ روز تجویز شد. سپس یادگیری و حافظه فضایی موش ها با استفاده از ماز آبی موریس مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که در گروه ICV-STZ تاخیر و طول مسیر نسبت به گروه شم، افزایش یافت همچنین موش ها کمتر به ربع هدف که قبلا پلت فرم قرار داشت مراجعه کردند با این حال، در گروه STZ که غذای حاوی RJ دریافت می کردند این موارد به طور قابل توجهی بهبود یافته بود (۶۴). یافته های این مطالعه با نتایج مطالعه ما یکسان بوده و بر نقش محافظت نورونی بالقوه RJ و اثرات مفید آن در بهبود عملکرد حافظه تاکید می کند.

گزارش شده است که ICV-STZ از طریق آسیب گیرنده انسولین نورونها باعث زوالی تدریجی ظرفیت های ذهنی یادگیری، حافظه و شناخت می شود. RJ دارای یک توانایی قوی به منظور بهبود مقاومت به انسولین و این اثر در AD ارزشمند است.

(۶۶، ۶۷). در نتیجه، RJ دارای اثرات مثبت بر عملکردهای عصبی و شناخت بوده و از عملکرد یادگیری و حافظه فضایی در AD محافظت می‌کند.

استفاده از استرپتوزوتوسین در یک دوز subdiabetogenic در مغز موش منجر به آسیب به گلوکز را سوخت و ساز بدن و باعث کاهش آدنوزین تری فسفات (ATP / ADP نسبت). این ممکن است از عدم تعادل بین دریافت و خروجی انرژی محاسبه شده است (۶۶، ۶۷).

نشان داده شده است که برای شکل‌گیری و بهبود حافظه استیل کولین لازم است. سنتز آن نیاز به متابولیسم گلوکز و انسولین به منظور کنترل فعالیت کولین استیل ترانسفراز (ChAT) است در همین رابطه تحقیقات قبلی نشان داده اند که ICV-STZ باعث کاهش انرژی سوخت و ساز/استرس اکسیداتیو شده که منجر به اختلال شناختی با مهار سنتز استیل-CoA و بنابراین سنتز استیل کولین می‌شود. همچنین STZ، موجب کاهش فعالیت ChAT در هیپوکامپ و افزایش فعالیت کولین استراز (ChE) مغز موش می‌گردد (۶۴).

مصرف فرآورده های دارویی بسیاری که در درمان دیابت به کار می‌روند که دارای عوارض و مشکلاتی برای بیمار است لذا طی چند دهه اخیر مجدداً استفاده از منابع طبیعی برای درمان انواع بیماری‌ها به خصوص بیماری دیابت افزایش یافته است (۸۹). نتایج این مطالعه نشان داد که ژل رویال باعث کاهش میزان قندخون و افزایش حافظه در موش های دیابتی می‌گردد. بیماران دیابتی در خطر آسیب عصبی هستند که این آسیب عصبی، اغلب باعث اختلال در عملکرد آن می‌شود (۹۰). گرچه علت اصلی آسیب عصبی هنوز مشخص نشده است، محققین بر این باورند که

دیابت باعث اختلال تولید NO می‌شود. فلاونوئیدها، پلی فنول هایی هستند که دارای فعالیت های بیولوژیکی گوناگون از قبیل مهار تجمع پلاکتی، جمع کردن رادیکال های آزاد، بهبود عملکرد NO و کاهش لیپوپروتئین های با دانسیته پایین در پلاسما هستند (۹۱).

نقش کنترل قند در ایجاد اختلالات شناختی ناشی از دیابت بطور کامل مشخص نشده است، گرچه چند که ممکن است بین کاهش هیپرگلیسمی ناشی از مصرف ژل رویال و درمان ضد دیابتی معمول با گلبین کلامید از یک سو و بهبود اختلالات یادگیری ناشی از دیابت رابطه ای واقعی وجود داشته باشد. البته در شرایط دیابت و هیپرگلیسمی مزمن، میزان تولید گونه های اکسیژن واکنشی که عامل آسیب اکسیداتیو هستند افزایش می یابد. ژل رویال همانگونه که ذکر شد با توانایی زیادی در تمیز کردن ROS، با این مکانیسم یک کاهش تولید مواد اکسیدان با پایین آوردن قند خون هم می تواند سبب بهبود فرایند شناختی موشها شده باشد. آسیب اکسیداتیو در سلول های عصبی محیطی اغلب باعث افزایش فعالیت سلول های گلیال و فیبرهای عصبی و منجر به آزادی عوامل پیش التهابی، سایتوکاین و گلوتامات می شود (۹۲).

نتیجه گیری: در مجموع القای دیابت منجر به تضعیف حافظه اجتنابی غیر فعال در موش های صحرایی می گردد و تیمار با ژل رویال، احتمالاً از طریق کاهش استرس اکسیداتیو در موش های دیابتی، حافظه را بهبود می بخشد و ممکن است بر برخی مسیرهای عصبی در نواحی خاص مغز که در حافظه و یادگیری مؤثرند اثر کند و بتواند سبب بهبود حافظه هم در موش های سالم و هم در موش های دیابتی گردد. مطالعه حاضر ارزش

زیادی در زمینه بهداشت دارد هر چند که نیازمند انجام تحقیقات بیشتر در آینده می باشد. در پایان، مطابق با مطالعات مشابه، نتایج ما از نظر رفتاری نشان داد که ژل رویال اثرات مفیدی بر عملکرد عصبی دارد. ژل رویال حاوی ترکیبات بیواکتیو می باشد که بر عملکردهای مغز اثرات مفید دارد و ممکن است در حفظ سلامت و یا استفاده های کلینیکی در پیشگیری و درمان برخی از اختلالات عصبی نقش استراتژیک داشته باشد. ژل رویال دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد رادیکال های آزاد بوده و تجویز آن طی دوره ۳۰ روز از آغاز دیابت سبب حفاظت از اختلالات شناختی مرتبط با آن می شود. با انجام کارآزمایی های بالینی شاید بتوان از آن به عنوان یک مکمل همراه در بهبود اختلالات شناختی ناشی از دیابت استفاده کرد. اثرات هیپوگلیسمیک و یا حفاظتی، احتمالاً در نتایج به دست آمده بر روی یادگیری و حافظه در دیابت تأثیر داشته است.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران و نویسندگان این متن بر خود واجب می دانند که از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین که در اجرای این مطالعه ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی نمایند.

پیشنهادهات

۱. بررسی اثر ژل رویال بر روی حافظه بیماران آلزایمری
۲. بررسی اثر ژل رویال بر روی حافظه بیماران سکته مغزی

فصل ششم :

Royal jelly improves passive avoidance learning and memory in diabetic rats

Abstract

Background: Diabetes leads to learning and memory disorders. Royal jelly, in several experimental models improved diabetic neurological defects. In this study, oral administration of royal jelly were studied on memory and passive avoidance learning in male Diabetic rats.

Methods: Rats were divided in to; control (healthy), diabetic without treatment, diabetic glibenclamide 6 ug/kg and three diabetic groups treated with oral royal jelly (50, 100 and 200 mg/kg). Diabetes was induced in the animals with injection of STZ (60mg/kg/ip). Treatment in groups at starting of hyperglycemia with Gavage and continued for 30 days. At the end of period, the passive avoidance learning and memory tests conducted.

Results: Diabetes impaired passive avoidance learning and memory processes in animals. Treatment with royal jelly improves learning and memory in diabetic rats.

Conclusion: Royal jelly has antioxidant and anti-free radical's properties that can be protect cognitive impairment associated with diabetes when administrated during the 30 days from the beginning of diabetes. Royal jelly is possible to use as a supplement to improve cognitive disorders caused by diabetes and Alzheimer.

Keywords: Diabetes, Royal jelly, Learning, Memory, Rat

منابع

- 1- Uostipa MI , mustoncnJ N , airaxsine KE. Diabetic heart muscle disease. Ann med 1990; 22(6):377-386.
- 10- Bjorkelund C, Bondyr carhsson D, lapidus L, et al. Sleep disturbances in midlife unrelated to 32- year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg. Diabetes care. 2005; 28: 2739 -2744.
- 11-Meisinger C, heier M, loewel H. sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population . diabetologia 2005: 48 , 235- 241.
- 12-Yaggi HK, Araujo AB, mckinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. Diabetes care 2006; 29: 627 -661.
- 13- Knutson KL, ryden AM, Mander BA , et al . Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. Arch intern med 2006; 166: 1768 -1774.
- 14- BASS j, takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics . Science. 2010; 330: 1349 – 1354.
- 15- Rutter J, Reick M, Mcknight SL. Metabolism and the control of circadian rhythms . Annu revbiochem 2002; 71: 307- 331.
- 16- Maraschino, Jde F. Classification of diabetes. Advexp med boil.2012; 771 : 9-12.
- 17- Lambert P, Bingley P. wath is type 1 diabets? Medicine. 2002; 30 (1) : 1-5 .
- 18- Melanitou E, Fain P, Eisenbarth G. genetics of type 1 A(immune mediate) diabetes. Journal of autoimmunity. 2003; 21: 93- 98.
- 19-Galleri L, Sebastiaian G , Venderamc F ,Grico FA , Spagnuolo I, Dotta F . Viral infections and diabetes. Adv exp med boil. 2012; 771 : 252 -71.
- 2- Lenzen, S., The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008;51(2):216-226.
- 20- Schafer Al, lee A, Fleisher MD. Goldmans cecil medicine : expert consult premium edition – enhanced onhine features and print , single volume (cecil textbook of medicine) Philadelphia : saunders (2011) . pp 237-43.
- 21- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DB, Hadden DR, HOD M, kitzmiller JL . Summary and recommendations of the fifth international workshop – conference on gestatipnal diabetes mellitus. Diabetes care.2007; 30 (SUPPLEMENT 2): 251-260.
- 22- Lee AJ, HISCOCK R J, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus . Clinical Predictors and long – term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis . Diabetes care. 2007; 30: 878 -883.
- 23- Ross G. Gestational diabetes. Aust FAM Physician. 2006; 35: 329-6.
- 24-Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defect in insulin secretion. Swiss Med Wkly.2012; 142: 136-9.
- 25- Schafer. Andrew L , Lee A, Fleisher MD, Goldmans cecil medicine : expert Consult premium edition – enhanced online features and print , single volume (cecil textbook of medicine) . Philadelphia: Saunders (2011) pp. 943 -944.

- 26- Resmini , engenia : minute , Francesco . CoLao' annamaria, ferone, diego secondary diabetes associated with principle endocrinopathies. the impact of new treatment modalities . *Actadiabetologica*. 2009; 46: 85-95.
- 27- Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic ? *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26 : 342-7.
- 28- Schafer Al, lee A, Fleisher MD. *Goldmans Cecil medicine: expert consult premium edition – enhanced online features and print, single volume (cecil textbook of medicine)* Philadelphia: saunders (2011).. pp 236-5
- 29- Schafer Al, lee A, Fleisher MD. *Goldmans Cecil medicine: expert consult premium edition – enhanced online features and print, single volume (cecil textbook of medicine)* Philadelphia: saunders (2011). pp 236-9.
- 3- Spruce MC, Potter J and Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet. Med*. 2003;20,88-98.
- 30- Goguen J, Gilbert J. hyperglycemic emergencies in adults. *Canadian journal of diabetes*. 2013; 37: 72-76.
- 31- Schafer Al, lee A, Fleisher MD. *Goldmans Cecil's medicine: expert consult premium edition – enhanced online features and print, single volume (Cecil textbook of medicine)* Philadelphia: Saunders (2011). pp 237-11.
- 32- Clayton D, Woo V, Yale J. Hypoglycemia. *Canadian journal of diabetes*. 2013; 37 : 69-71.
- 33- Mcfarlane P, Gilbert R, MaccallumL, SeniorP. Chronic kidney disease in diabetes . *Canadian journal of diabetes*. 2013; 37 : 129-136.
- 34- Boyd S , Shelley R, Advain A, Altomare F. Retinopathy. *Canadian journal of diabetes*. 2013; 37: 137 – 141.
- 35-Brill V, Perkins B , Bruce T. Neuropathy. *Canadian journal of diabetes*.2013; 37 :142-144.
- 36-Stone J, Fitchett D, David G, Lewanczuk R. Vascular protection in people with diabetes. *Canadian journal of diabet*. 2013;, 37 : 100-104.
- 37-Poirier P,Dufour R,Carpenter L , and Larose E. Screening for the presence of coronary artery disease. *Canadian journal of diabetes* 2013, 37: 105-109.
- 38- Sharma M, Gubitzi M, Gordon J. Management of stroke in diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2013; 37: 124- 125.
- 39-Ekoe J , Punthakee Z, Ransom T, Prebtani A, Goldenberg R. Screening for type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2013; 37:12-15.
- 4- Sladjana A, Fadilj E, Ivona S, Slavisa Jan K, Mile D. The Role of Executive Functions at Dyscalculia. *Health MED*. 2012;6(1):314-318.
- 40- Laroche S, Davis S, Jay TM. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*. 2000; 10(4):438-46.
- 41- El-Sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieraszko A. Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Res*. 2002; 945(2):191-201.
- 42- Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2004; 134(11):2991-7.
- 42(7): 594-600.
- 43- Hashimoto M, Kanda M, Ikeno K, Hayashi Y, Nakamura T. Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial line-derived neurotrophic factor and neurofilament h in the hippocampus of the adult mouse brain. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69 (4):800-5.

- 44- Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *EMC Complement Altern Med* 2009; 9:4
- 45- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa Sh. Royal Jelly-Induced neurite outgrowth from rat pheochromocytoma PC12 cell requires integrin signal independent of activation of extracellular signal regulated kinases. *Biomed Res* 2007; 28 (3): 139-46.
- 46- Kanbur M, Eraslan G, Silici S, Karabacak M. Effects of sodium fluoride exposure on some biochemical parameters in mice: Evaluation of the ameliorative effect of royal jelly applications on these parameters. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(6):1184-9.
- 47- Hattori N, Ohta Sh, Sakamoto T, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 165968.
48. Moradkhani S, Salehi I, Abdolmaleki S, Komaki A. Effect of *Calendula officinalis* hydroalcoholic extract on passive avoidance learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anc Sci Life*. 2015 Jan-Mar; 34(3): 156–161.
49. Zare K, FatemiTabatabaeiR, Shahriari A, Jafari RA. The Effect of Butter Oil on Avoidance Memory in Normal and Diabetic Rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2012 Jul-Aug; 15(4): 983–989.
- 5- McDaid DG, Kim EM, Reid RE, Leslie JC, Cleary J, O'Hare E. Parenteral antioxidant treatment pre serves temporal discrimination following intrahip pocampal aggregated Abeta(1-42) injections. *Behav Pharmacol*, 2005.16:237-242.
50. Mayuko Moritaa, Yuji Naitoa, Toshikazu Yoshikawab, Etsuo Niki. Plasma lipid oxidation induced by peroxy nitrite, hypochlorite, lipoxxygenase and peroxy radicals and its inhibition by antioxidants as assessed by diphenyl-1-pyrenylphosphine. *Redox Biology*. 2016;8:127–135.
51. Guo H, Ekusa A, Iwai K, Yonekura M, Takahata Y, Morimatsu F. Royal jelly peptides inhibit lipid peroxidation in vitro and in vivo. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2008;54:191–5. [[PubMed](#)]
52. Cong Huang, Kaijun Niu, Yoritoshi Kobayashi, An inverted J-shaped association of serum uric acid with muscle strength among Japanese adult men: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013; 14: 258. doi: 10.1186/1471-2474-14-258
53. Mansour Siavash, Masoud Amini. Vitamin C may have similar beneficial effects to Gemfibrozil on serum high-density lipoprotein-cholesterol in type 2 diabetic patients. *J Res Pharm Pract*. 2014 Jul-Sep; 3(3): 77–82. doi: 10.4103/2279-042X.141075
54. Samira Pourmoradian, Reza Mahdavi, Majid Mobasseri, Elnaz Faramarzi, Mehrnoosh Mobasseri. Effects of Royal Jelly Supplementation on Body Weight and Dietary Intake in Type 2 Diabetic Females. *Health Promot Perspect*. 2012; 2(2): 231–235. doi: 10.5681/hpp.2012.028
55. Kanbur M, Eraslan G, Silici S, Karabacak M. Effects of sodium fluoride exposure on some biochemical parameters in mice: evaluation of the ameliorative effect of royal jelly applications on these parameters. *Food Chem Toxicol*. 2009 Jun;47(6):1184-9.
56. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, Imada I, Utsumi K. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem*. 2003 Dec;10(23):2495-505. Review.
57. Kanbur M, Eraslan G, Silici S, Karabacak M. Effects of sodium fluoride exposure on some biochemical parameters in mice: Evaluation of the ameliorative effect of royal jelly applications on these parameters. *Food Chem Toxicol*. 2009;47:1184–9. [[PubMed](#)]
58. Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, et al. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav Brain Res*. 2006;171:9–16. [[PubMed](#)]

59. El-Nekeety AA, El-Kholy W, Abbas NF, Ebaid A, Amra HA, bdel-Wahhab MA. Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicon*. 2007;50:256–69. [[PubMed](#)]
60. Ayas. NT, White D. A prospective study of self – reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes care* 2003 , 26: 380 -384 .
61. Jamnik P, Goranovic D, Raspor P. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol*. 2007;42:594–600. [[PubMed](#)]
62. Hattori N, Ohta S, Sakamoto T, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 doi:10.1093/ecam/nep029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
63. Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian A. Effect of Royal Jelly on spatial learning and memory in rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease
64. Kaur B, Singh N, Jaggi AS. Exploring mechanism of pioglitazone-induced memory restorative effect in experimental dementia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23:557–66. [[PubMed](#)]
65. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci*. 1998;112:1199–208. [[PubMed](#)]
66. Zamami Y, Takatori S, Goda M, Koyama T, Iwatani Y, Jin X, et al. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:2103–7. [[PubMed](#)]
67. Ishrat T, Parveen K, Khan MM, Khuwaja G, Khan MB, Yousuf S, et al. Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Res*. 2009;1281:117–27. [[PubMed](#)]
68. Zhou Y, Qu ZQ, Zeng YS, Lin YK, Li Y, Chung P, et al. Neuroprotective effect of preadministration with *Ganoderma lucidum* spore on rat hippocampus. *Exp Toxicol Pathol*. 2011 Article in press. [[PubMed](#)]
69. Noriko Hattori, Shozo Ohta, Takashi Sakamoto, Satoshi Mishima, Shoei Furukawa. Royal Jelly Facilitates Restoration of the Cognitive Ability in Trimethyltin-Intoxicated Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011; 165968, pages 6
70. Taghizadeh S, Nejati V, Najafi G. Protective Effect of Oral Administration of Royal Jelly on Liver Damage Induced by Chronic Immobilization Stress in Adult Male Mice. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(119): 122-131 (Persian).
71. Kawakami N, Takatsuka N , Shimizu H . Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes . *diabetes care* 2004 , 27 ,282 -283.
72. Cihan YB, Deniz K. The Effects of Royal Jelly Against Radiation-Induced Acute Oral Mucositis. *Journal of Hematology and Oncology*. 2014; 24(1):36-48. doi: 10.4999/ uhod.11059
73. Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M, Miyata T. Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol*. 2005 Oct 3;101(1-3):215-20.
74. Siavash M, Saeideh Shokri,2 Sepehr Haghighi,2 Mahbubeh Mohammadi,2 Mohammad Ali Shahtalebi,3 and Ziba Farajzadehgan4 The efficacy of topical
75. Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian A. Effect of royal jelly on improving passive avoidance learning and spatial learning and memory in rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2012; 20(2): 211-19.
76. Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V, Heidari R. Protective effect of royal jelly on the sperm parameters and testosterone level and lipid peroxidation in adult mice treated with oxymetholone. *Avicenna J Phytomed*. 2014 Jan-Feb; 4(1): 43–52.
77. Hye Min Park, Min Hyoung Cho, Yunhi Cho, Sun Yeou Kim. Royal Jelly Increases Collagen Production in Rat Skin After Ovariectomy. *J Med Food*. 2012 June; 15(6): 568–575. doi: 10.1089/jmf.2011.1888

76. Abbasnezhad A, et al Nigella Sativa Seed Decreases Endothelial Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Aorta. *Avicenna J Phytomed.*2016;6 (1): 67-76.
- 77.Hasanein P, Shahidi S. The effect of long term administration of ascorbic acid on the learning and memory deficits induced by diabetes in rat. *Tehran Univ Med J.* 2010; 68 (1) :12-18.
- 78- Biebl M, Cooper CM, Winkler J, Kuhn HG. Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci Lett* 2000; 291(1): 17-20.
- 79- Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10910-17.
- 80- Kim SE, Ko IG, Kim BK, Shin MS, Cho S, Kim CJ, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Exp Gerontol.*2010; 45(5): 357-65.
- 81- Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(1): 65-75.
- 82- Mateescu C, Barbulescu D. Enhanced nutritive, functional and therapeutic action of combined bee products in complex food supplements. *Roum Biotechnol Lett* 1999; 4: 163-72.
- 83- Holscher C, Gengler S, Gault VA, Harriott P, Mallot HA. Soluble beta-amyloid [25-35] reversibly impairs
- 84- Sharma M, Gupta YK. Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. *Life Sci* 2001; 68(9): 1021-9.
- 85- Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 103(2): 373-83.
- 86- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12pt 2): 1819-28.
- 87- Jamnik P, Goranovic D, Raspor P. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol* 2007;
- 88- El-Nekeety AA, El-Kholy W, Abbas NF, Ebaid A, Amra HA, Abdel-Wahhab MA. Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicon* 2007; 50(2): 256-69.
89. Porte D. Jr., Kahn S. E., Mechanisms for hyperglycemia in type II Diabetes mellitus; Therapeutic implications for Sulfonylurea treatment- an update, *Am. J. Med.* 1991;(90):8-14.
- 9- Mallon L, Broman JE, Hetta J. high incidence of diabetes men whitsleep complaints or short sleep duration: A 12- year follow – up study if middle – aged population diabetes care. 2005: 28: 2762 -2767.
- 90.Valizadeh .Z, Eidi.A Sarkaki. A. Farbood. Y, Mortazavi P. Dementia type of Alzheimer's disease due to β -amyloid was improved by Gallic acid in rats *HealthMED.* 2012;(11):3648-3656.
- 91.Balochnejad T. Roghani M. Sadeghi Mahali, F. The Role of Nitric Oxide and Intracellular Stores of Calcium in the Protective Effect of *Artemisia Annua* Aqueous Extract on the Contractile Response of Aortic Rings to Alpha 1-Adrenoceptor Agonist in Diabetic Rats. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Science # Health Services.* 2007;13(4):32-38.
92. Serpell M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth Intensive Care Med.* 2005;6:7-10.